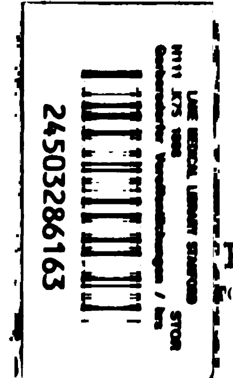


GÖRBERSDORFER

VERÖFFENTLICHUNGEN.



HERAUSGEGEBEN

VON

PROF. DR. RUDOLF KOBERT,
VOR DER BREHMERSCHEN HEILANSTALT FÜR LUNGENKRANKE
ZU GÖRBERSDORF IN SCHLESIEN.

I.

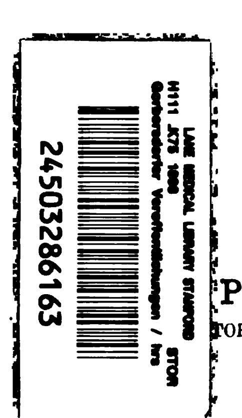
Mit 1 schwarzen und 5 farbigen Figuren im Text und 1 Farbentafel.

STUTTGART.
VERLAG VON FERDINAND ENKE.
1898.



GÖRBERSDORFER

VERÖFFENTLICHUNGEN.



HERAUSGEGEBEN

VON

PROF. DR. RUDOLF KOBERT,

TOR DER BREHMERSCHEN HEILANSTALT FÜR LUNGENKRANKE
ZU GÖRBERSDORF IN SCHLESIEN.

I.

Mit 1 schwarzen und 5 farbigen Figuren im Text und 1 Farbentafel.

STUTTGART.
VERLAG VON FERDINAND ENKE.
1898.

Druck der Union Deutsche Verlagsgesellschaft in Stuttgart.

DEM ANDENKEN

HERRMANN BREHMERS

DES BEGRÜNDERS DER JETZIGEN BEHANDLUNGSMETHODE DER SCHWINDSUCHT

GEWIDMET

VOM

HERAUSGEBER.

Vorwort.

„Was kann aus Nazareth Gutes kommen?“ fragten achselzuckend die Universitätsgelehrten und die berühmten Aerzte der grossen Städte, als vor mehreren Jahrzehnten in dem damals unbekannten schlesischen Gebirgsdörfchen Görbersdorf ein junger Arzt ohne Namen die kühne Behauptung aufstellte, er habe einen Weg zur Heilung der Schwindsucht gefunden. Und doch hat diese Brehmer'sche Methode der Schwindsuchtsbehandlung jetzt Eingang und Anklang in allen Kulturstaaten gefunden. Dem Andenken dieses Forschers sei daher die nachstehende zwanglose Reihe von Bändchen vom jetzigen medicinischen Leiter der Brehmer'schen Heilanstalt als ein schuldiger Tribut gewidmet!

Wer in diesen „Görbersdorfer Veröffentlichungen“ eine ununterbrochene Reihe von Mittheilungen über Tuberculose sucht, wird sich sehr enttäuscht sehen. Die Arbeiten dieser Bändchen behandeln analog den von Brehmer herausgegebenen „Mittheilungen“ die verschiedensten Themata und sind lediglich dadurch zusammengehalten, dass sie von Freunden und Schülern des Unterzeichneten stammen, der sie des Bekanntwerdens in der wissenschaftlichen Welt für werth erachtet. Sie sollen einerseits davon Kunde geben, dass in Görbersdorf der wissenschaftliche Geist, welchen Brehmer z. B. durch Begründung eines bacteriologischen und eines meteorologischen Institutes zu hegen und zu pflegen sich die grösste Mühe gab, nicht erloschen ist. Anderer-

seits sollen sie die gewaltsam unterbrochene Reihe der vom Unterzeichneten in Dorpat herausgegebenen „Arbeiten“ und „Historischen Studien“ abschliessen und bis zum gewissen Grade nach anderer Richtung hin fortsetzen.

Allen Mitarbeitern und allen wohlwollenden Lesern im Voraus besten Dank!

R. Kobert.

Inhaltsverzeichniss.

I. Ueber blutkörperchenagglutinirende Eiweisse. Von Dr. med. Elfstrand, stellvertretendem Professor der Pharmakologie zu Upsala.

Seite

II. Zur Frage der Quecksilbervergiftung. Von Dr. med. Bendersky, prakt. Arzt in Bendery in Bessarabien.

Mit 1 Figur im Text.

III. Bacteriologische Untersuchungen über die Wirksamkeit des Formalins zur Desinfection von Wohnräumen. Von Dr. Alfred Moëller, Vorstand des bacteriologischen Laboratoriums der Brehmer'schen Heilanstalt.

IV. Ueber physiologische und pathologische Siderose. Von Dr. med. Sigmund Lipski, prakt. Arzt in Wilna.

Mit 1 Farbentafel.

I.

Ueber blutkörperchenagglutinirende Eiweisse.

Von

Dr. med. **Elfstrand,**

stellvertretendem Professor der Pharmakologie zu Upsala.

Die nachstehende Arbeit, welche in drei verschiedenen Ländern ausgeführt wurde, und die bisher nur wenigen Lesern in Deutschland bekannt geworden ist, bildet eine Fortsetzung und Ergänzung einiger Untersuchungen, welche Prof. Kobert in Dorpat theils selbst ausgeführt hat, theils hat ausführen lassen. Auch den Anstoss zu meinen Versuchen und zur Wahl dieses Themas gab Prof. Kobert. Dass die Arbeit nicht unter Prof. Kobert vollendet werden konnte, lag weder an mir noch an ihm, sondern an den Verhältnissen. Jedenfalls ergreife ich mit Freuden die Gelegenheit, meine Arbeit in einem von Prof. Kobert herausgegebenen Sammelbande zum Abdruck zu bringen.

I. Einleitung.

1. Einige Bemerkungen über Gifteiweisse im Allgemeinen.

Dass es giftige Eiweisskörper giebt, ist ein Satz, der erst in den letzten Jahrzehnten ausgesprochen worden ist. Im Jahre 1884 erklärten zwei englische Forscher, Warden und Waddell, dass der wirksame, giftige Bestandtheil in den Samen des *Abrus precatorius L.*, des damals viel besprochenen „Jequirity“, ein Albumin sei. Ein paar Jahre später wiesen andere Forscher im Schlangengift giftige Eiweissstoffe nach und 1888 isolirte Hammerschlag einen giftigen Eiweisskörper aus Tuberkelbacillen. Im Jahre darauf zeigte ein anderer Forscher, dass im Blute verschiedener Thiere Eiweisskörper vorkommen, die giftig auf

Bacterien einwirken, und bald darauf erklärte Emmerich, der schon vorher gefunden hatte, dass Bacterien in fliessendem Blut zerstört werden können, dass künstliche Immunität auf Bildung von bacterienfeindlichen Eiweissstoffen im Blute beruht, und damit war der erste Grund der modernen Blutserumtherapie gelegt [1]).

So haben denn giftige Eiweisskörper, welche man jetzt oft unter der Benennung „Toxalbumine“ zusammenzufassen pflegt, während der letzten Jahre grosses Interesse sowohl bei Pharmakologen, wie bei Klinikern, Therapeuten, Bacteriologen und Pathologen erregt.

Wie schon erwähnt, wurde giftiges Eiweiss zum ersten Male 1884, und zwar in einer Pflanze nachgewiesen. Drei Jahre später fanden Kobert und sein Schüler Stillmark in einer anderen Pflanze, nämlich in Samen von *Ricinus communis L.*, giftiges Eiweiss, und seitdem sind besonders von Kobert's Laboratorium in Dorpat einige Abhandlungen ausgegangen, welche diese vegetabilischen Toxalbumine behandeln, die sich als äusserst interessante Blutgifte erwiesen und eine Rolle in der Frage über künstliche Immunität zu spielen angefangen haben.

Bei Schmiedeberg in Strassburg hat man ebenfalls über einen giftigen Stoff der Ricinussamen gearbeitet; doch ist nur ein kleiner Theil der Untersuchungen über dieses Thema, die man daselbst gemacht, bisher veröffentlicht worden [2]).

Während der Monate November und December 1895 und Januar 1896 hatte auch der Verfasser dieser Arbeit die Gelegenheit, auf dem Laboratorium des Prof. Kobert in Dorpat und unter seiner Leitung mit einem hierher gehörigen Stoffe zu arbeiten. Diese Arbeit habe ich nachher, seitdem mir das Ljungberg'sche Reisestipendium zugetheilt wurde, während kürzerer Zeit, nämlich vom Ende Juni bis Ende August 1896, Gelegenheit gehabt bei Prof. Schmiedeberg, in seinem ausgezeichneten Laboratorium in Strassburg, fortzusetzen. Ausserdem hatte ich während des Frühjahrsemesters 1896, dank dem liebenswürdigen Entgegenkommen des Prof. Fr. Holmgren, Gelegenheit einige Versuche in seinem Institute in Upsala zu machen. Der grösste Theil erwähnter Zeit war jedoch von anderer Arbeit in Anspruch genommen.

Ich möchte hier den Herren Professoren Kobert, Schmiedeberg und Holmgren meinen ehrfurchtsvollen und verbindlichsten Dank für das freundliche Entgegenkommen und für die Hülfe bei meiner Arbeit, die ich von ihrer Seite genossen, aussprechen.

Meine Untersuchungen haben hauptsächlich den giftigen Eiweisskörpern der Crotonsamen gegolten; ich habe aber auch einige vergleichende Versuche mit den naheverwandten Stoffen der Abrus- und Ricinussamen gemacht.

Die Zeit, während welcher ich mich bisher mit dem betreffenden, keineswegs leichten Thema habe beschäftigen können, war nicht be-

---

[1]) Ausführlicheres über giftige Eiweisse siehe z. B. Hammarsten, Upsala Läkareförenings Förh. XXIX. 1. (1893), und Sundberg, Mikroorganismerna, p. 93 (1895).

[2]) Vergl. Virchow und Hirsch, Jahresbericht der inneren Medicin, Bd. 1 (1887), und Schmiedeberg, Grundriss der Arzneimittellehre, dritte Auflage (1895), p. 227.

sonders lang. Und der Gegenstand ist mit dieser kleinen Arbeit bei weitem noch nicht erschöpft; im Gegentheil, mehrere der gewonnenen Resultate fordern zu fortgesetzten Versuchen auf. Ich glaube jedoch, meine bisher gewonnenen Erfahrungen jetzt veröffentlichen zu können. Vielleicht können sie einem Anderen, der mit diesen interessanten Stoffen arbeiten will, in Etwas zur Leitung dienen. Die Gebiete, auf welche ich bis jetzt nicht näher eingegangen bin, sind z. B. die pathologisch-anatomischen Veränderungen, welche durch die fraglichen Stoffe hervorgerufen werden, das Schicksal der Stoffe im Organismus und ihr Verhalten bei Immunisirungsversuchen. Es unterliegt keinem Zweifel, dass der Organismus auch gegen die giftigen Eiweisskörper der Crotonsamen immunisirt werden kann, ebenso gut wie gegen die verwandten Stoffe im *Abrus* und *Ricinus*, und es scheint mir, dass gerade dergleichen Versuche mit den Crotoneiweissen von besonderem Interesse werden dürften, da diese, wie aus dem Folgenden hervorgeht, sich ganz verschieden zu dem Blut verschiedener Thiere verhalten.

Ehe ich meine eigenen Untersuchungen über die fraglichen Crotongifte bespreche, will ich den Inhalt der Arbeiten von Anderen über die nahestehenden Substanzen der Abrus- und Ricinussamen wiedergeben.

2. Ueber das Abrin.

Abrus precatorius ist eine längst bekannte Papilionacee, die in Ostindien und vielleicht auch in Brasilien ihre ursprüngliche Heimath hat, und die heutzutage in allen Tropenländern verbreitet ist.

Besonders die Samen dieser Pflanze sind seit Alters bei verschiedenen, halbcivilisirten Völkern für verschiedene Zwecke benutzt worden und am Anfang des vorigen Jahrzehntes (1882) erregten sie auch bei europäischen Aerzten grosses Aufsehen als ein angeblich gutes Mittel gegen einige chronische Augenkrankheiten. Seit dieser Zeit wurde in Europa die Pflanze oft mit dem aus Brasilien stammenden Namen „Jequirity“ bezeichnet. Zu Heilzwecken benutzte man ein Infus der Samen und erregte mit diesem eine charakteristische Ophthalmie, „Jequirity-Ophthalmie“ genannt. (Nach Verlauf dieser acuten Ophthalmie war die chronische Krankheit, wie man angab, geheilt.) Einige Forscher glaubten nun zuerst, dass das wirksame Princip des Jequirity-Infuses ein Bacillus sei. Andere stellten diese Ansicht jedoch bald in Abrede und vermutheten, dass in Jequiritysamen irgend eine andere wirksame Substanz, vielleicht ein Ferment, vorhanden sei.

Die Ersten, die zu voller Evidenz erwiesen, dass das Wirksame in „Jequirity“ nicht eine Bacterie sei, waren Bruylants und Venneman. Sie veröffentlichten am Anfang 1884 ihre Untersuchungen über dieses Mittel [1]). Nach diesen Forschern ist das wirksame Princip der Abrussamen ein Enzym, das während der Keimung gebildet wird, und das sie *„Jequiritin“* nennen. Die Beweise dieser Forscher für die Enzymnatur der wirksamen Substanz sind nicht genügend. Indessen

---

[1]) Bruylants et Venneman, Le Jequirity et son principe phlogogène. Bulletin de l'Academie Royale de Médecine de Belgique 1884, p. 147.

geht aus ihren Untersuchungen hervor, dass das Wirksame von Eiweissnatur sein muss, obwohl die Verfasser dies nicht ausdrücklich sagen. Sie isolirten einigermassen das Mittel und machten auch einige Untersuchungen über dessen Wirkung, betreffs welcher ich auf das Original hinweisen möchte.

Einige Monate später wurden die Abrussamen von zwei anderen Forschern, Warden und Waddell[1]) in Calcutta, chemisch untersucht. (Diese Autoren arbeiteten dabei unter der Leitung des Prof. R. Koch, der damals in Indien war.) Sie zeigten, dass *das wirksame, giftige Princip*, welches sie *Abrin* nannten, *von albuminoider Natur ist* und mit Bacillen nichts zu schaffen hat. Sie hielten das Abrin für nahe verwandt mit Ovalbumin und den vegetabilischen Albuminen. Es gelang ihnen ebenfalls, diese giftige Substanz einigermassen zu isoliren, indem sie die pulverisirten Samen mit Chloroform und Weingeist vom Farbestoff und Fett befreiten, dann den Rückstand mit Wasser extrahirten und aus dem Extracte das Abrin mit Alkohol präcipitirten.

Damit schien zum ersten Male erwiesen zu sein, dass ein Eiweisskörper existiren kann, der giftig ist.

Eine genauere chemische Untersuchung über das wirksame Princip der Abrussamen machte Sidney Martin[2]) drei Jahre später. Er zeigte, dass das Abrin Warden und Waddell's nicht ein Albumin, sondern eine Mischung zweier anderer Eiweisskörper, eines *Globulins* und einer *Albumose* ist. (Die von diesen Autoren angegebenen Reactionen bewiesen nur, dass es ein Eiweisskörper, nicht aber dass es ein Albumin ist.) Das Globulin coagulirte zwischen 75 und 80° C. und verlor dabei auch seine Giftigkeit.

Im Jahre 1889 studirten S. Martin und Wolfenden die physiologischen Wirkungen des Abrusglobulins[3]). Es hatte dieselbe physiologische Wirkung wie der Wasserextract der Abrussamen und wie das Abrin Warden und Waddell's. Es erzeugte Inflammation der Bindehaut des Auges, wirkte auch sonst, bei subcutaner Application, local und auch seine allgemeine Wirkung ist dieselbe, die Warden und Waddell für das Abrin angegeben hatten. So z. B. erzeugte es Temperaturerniederung und das Thier (Ratte) wurde schläfrig und schwach; bei der Section fand man den Darm hyperämisch, mitunter stark entzündet und oft mit submucösen Ekchymosen; das Blut blieb oft lange flüssig, war aber mitunter geronnen[4]).

Dasselbe Jahr untersuchte S. Martin[5]) auch die physiologische Wirkung der von ihm dargestellten Abrusalbumose. Die Wirkung

---

[1]) Warden und Waddell, Non-Bacillar Nature of Abrus poison. Calcutta 1884.

[2]) S. Martin, The Proteids of the Seeds of Abrus precatorius. Proceedings of the Royal Society, Vol. XLII (1887), p. 331.

[3]) S. Martin and Wolfenden, Physiological Action of the Active Principle of the Seeds of Abrus precatorius. Proceedings of the Royal Soc. of London, Vol. XLVI (1889).

[4]) Die interessante Wirkung des Abrins auf Blutkörperchen kannten die Verfasser offenbar nicht.

[5]) S. Martin, The Toxic Action of the Albumose from Seeds of Abrus precatorius. Proceedings of the Royal Soc., Vol. XLVI (1889).

war fast ganz dieselbe, wie die des Abrusglobulins, nur viel schwächer[1]). Die Wirkung der Albumoselösung wird bei 70—80° C. geschwächt, bei 85° C. zerstört. Der Verfasser hebt ausserdem hervor, dass das Abrusgift in seiner chemischen Zusammensetzung, seiner localen und theilweise auch in seiner allgemeinen Wirkung eine grosse Aehnlichkeit mit einigen Schlangengiften hat. Die Schlangengifte sind indessen noch giftiger als Abrin.

1891 publicirte Hellin, einer von Kobert's Schülern, eine Arbeit über das Abrin[2]). Ebenso wie Warden und Waddell fand er, dass das Abrin ein Eiweisskörper sein müsse, und dass es zu den ungeformten Fermenten zu rechnen sei. Er geht jedoch auf keine genauere chemische Analyse des Giftes ein. Das interessanteste Resultat der Untersuchungen Hellin's ist, dass das *Abrin auf Blut eine ganz gleiche Wirkung wie Ricin hat*[3]). Diese Wirkung des Ricins war einige Jahre früher in Kobert's Laboratorium während Stillmark's Untersuchungen über das Ricin entdeckt worden. (Siehe das unten Folgende.) Für die meisten seiner Versuche wendete er ein von E. Merck in Darmstadt nach Kobert's Angaben hergestelltes Abrinpräparat an. Ebenso wie Ricin klebt es nämlich die rothen Blutkörperchen zu kleinen Klümpchen zusammen, welche dann allmählig im Reagenzglase zu Boden sinken. Ebenso wie Ricin wirkt es zugleich der Fibringerinnung in nicht defibrinirtem Blute entgegen.

Das Zusammenkleben der rothen Blutkörperchen unter der Einwirkung des Abrins fand in allen den untersuchten Blutarten (von Rindern, Katzen, Kaninchen, Pferden und Hunden) statt; es wirkte am stärksten auf Hunde- und Pferdeblut, am schwächsten auf Kaninchenblut. Die locale und allgemeine Wirkung des Abrins auf den Organismus betreffend, kam er zu den ungefähr gleichen Resultaten wie Martin und Wolfenden. Er hebt jedoch hervor, dass bei subcutaner Application des Mittels locale Reizerscheinungen seltener vorkamen; Abscessbildung trat sogar niemals ein. Die Wirkung des Mittels auf die Temperatur betreffend, fand er, dass es, in grösseren Dosen (100 mg) gegeben, allerdings die Temperatur herabsetze, fasste dies aber als einen prämortalen Process auf. Er will indessen kein Gewicht auf diese seine Versuche über die Wirkung des Mittels auf die Temperatur legen, ebenso wie er auch nicht näher diese seine Versuche bespricht. Bei Versuchen an Thieren zeigte es sich indessen sehr giftig, wenigstens bei intravenöser und subcutaner Application. Bei Application per os waren verhältnissmässig grosse Dosen nöthig.

Fast zu gleicher Zeit wie Hellin machte auch Ehrlich[4]) einige interessante Untersuchungen über das Abrin, hauptsächlich Immunisirungsversuche an weissen Ratten. Er fand, dass die Thiere

---

[1]) Die von S. Martin dargestellte Albumose hatte mehrere Monate unter Alkohol gestanden.

[2]) Hellin, Der giftige Eiweisskörper Abrin und seine Wirkung auf das Blut. Inaug.-Diss. Dorpat 1891.

[3]) Dies hatte übrigens Kobert schon 1889 gesehen. (Kobert, Intoxicationen, p. 456).

[4]) Ehrlich, Experim. Untersuchungen über Immunität. II. Ueber Abrin. Deutsche med. Wochenschrift 1891, Nr. 44, p. 1218.

durch anhaltende Anwendung von kleinen, allmählig steigenden Dosen ebensogut gegen dieses Gift immunisirt werden konnten wie gegen Ricin. Sowohl locale (z. B. beim Auge), wie allgemeine Immunität wurde erhalten. Hierbei wurde im Blute ein Körper, *„Antiabrin“*, gebildet, welcher die Wirkung des Abrins vollkommen aufhob. Thiere, die gegen Abrin immunisirt worden waren, waren dagegen nicht gegen Ricin immunisirt und umgekehrt, was ja zeigt, dass diese Stoffe, obschon in ihren Wirkungen gleich, doch nicht identisch sein konnten. Sie sind im Uebrigen, nach Ehrlich, nicht gleich giftig, indem Abrin kaum halb so giftig wie Ricin ist.

Uebrigens bemerkt Ehrlich, dass auch Abrin (ebenso wie Ricin) local reizt, Indurationen und oft Haarausfall erzeugt, seltener jedoch Nekrosen (die bei subcutaner Anwendung von Ricin so allgemein waren).

Die pathologisch-anatomischen Veränderungen, welche das Abrin im Thierorganismus erzeugt, sind von Werhofsky [1]) näher studirt worden. Als Versuchsthiere benutzte er Kaninchen, und applicirte das Mittel meist subcutan, jedesmal ungefähr 0,003 g pro Kilogramm Körpergewicht. Er benutzte das von E. Merck nach Kobert's Angaben dargestellte Abrinpräparat.

Er bemerkt, dass die Thiere schläfrig wurden, den Appetit verloren und profuse, flüssige, bluthaltige Durchfälle bekamen. Die Temperatur sank.

Stets fand sich in der Bauchhöhle der vergifteten Thiere eine blutige, seröse Flüssigkeit, auch im Pericardium eine unbedeutende Menge blutiger Flüssigkeit; in den Gedärmen blutiger Inhalt, auf der Schleimhaut des Magens und Darmes eine weissgraue Ablagerung; die Leber und die Nieren blutreich und vergrössert, auch die Milz war vergrössert; auf der Aussenfläche des Herzens Ekchymosen; die Ventrikel waren dilatirt und enthielten viel Blut.

Bei mikroskopischer Untersuchung zeigten sich die Gefässe der Leber erweitert und mit Blut gefüllt und dies in desto höherem Grade, je kürzere Zeit das Thier nach der Vergiftung gelebt hatte. Alle Zweige der Vena portae, die Lebercapillaren und die Venae centrales waren stark ausgedehnt und voll von rothen Blutkörperchen. Oft waren die Grenzen der Letzteren ganz deutlich, nur an wenigen Stellen waren sie zu formlosen Klümpchen zusammengeschmolzen, wo man die verschiedenen Blutkörperchen nicht unterscheiden konnte. In der Umgebung der Pfortaderverzweigungen waren stellenweise kleine Blutungen zu sehen. Das Endothel der Lebercapillaren stark fettig degenerirt. In dem Herzen waren einige Muskelfäden heller als normal und sehr verdickt, dies darauf beruhend, dass die Fibrillen in diesen Muskelfäden durch eine klare Flüssigkeit auseinander gezwängt waren. Die Gefässe des Herzens waren mit Blut überfüllt, dessen rothe Blutkörperchen hier und da zerstört waren.

In den Lungen waren Blutgefässe, Alveolen und Bronchien durch eine blutrothe Flüssigkeit, die arm an rothen Blutkörperchen war, aus-

[1]) Werhofsky, Beiträge zur patholog. Anatomie der Abrinvergiftung. Ziegler's Beiträge zur patholog. Anatomie und zur allgem. Pathologie, Bd. 18, Heft 1, Jena 1895.

gedehnt; hier und da kleinere Blutungen. In der Milz waren die Blutgefässe colossal erweitert, am meisten bei den Thieren, die am schnellsten gestorben waren. Im Magen war die Schleimhautfläche sehr verändert; die oberflächlichen Capillaren waren erweitert und blutgefüllt; die Epithelzellen nekrotisch. Auch in den Därmen grosse Veränderungen. Die Gefässe ausgedehnt und mit Blut überfüllt; die Blutkörperchen bildeten daselbst formlose Klümpchen. Das Epithel der Zotten und der Drüsen ganz nekrotisch; auf der Oberfläche der Schleimhaut ein feinkörniges Exsudat, mit abgestossenen Epithelzellen und Blutkörperchen.

Werhofsky ist der Ansicht, dass das Abrin durch Herzlähmung in Folge der eigenthümlichen, hydropischen Degeneration des Herzens tödtet.

3. Ueber das Ricin.

Auch *Ricinus communis L.* ist eine schon seit den ältesten Zeiten bekannte Pflanze, eine Euphorbiacee, die in den tropischen und subtropischen Theilen Asiens und Afrikas, sowie auch in Nordamerika und in Europa, nämlich in Griechenland und dem Kaukasus, vorkommt [1].

Dass die Samen dieser Pflanze giftig sind, haben schon einige ältere Forscher angegeben [2]. Durch die Werner'schen [3]) Untersuchungen wurde dargelegt, dass sich der Giftstoff vorzugsweise im Embryo des Samens, ebenfalls auch im Endosperm, dagegen nicht in der Schale befände. Welcher Natur die giftige Substanz sei, hat lange eine Streitfrage ausgemacht. Während der eine Autor sie für ein Alkaloid angesehen, hat der Andere geglaubt, es sei ein giftiger Körper, der durch Zersetzung von Amygdalin entstanden sei, welches seiner Ansicht nach in Ricinussamen vorkommt; ein dritter hat sie für ein zu den Säureanhydriden gehöriges Glycosid [4] angesehen u. s. w. Siehe Stillmark's hierunten citirte Arbeit.

Ritthausen [5] zeigte, dass sich in Ricinussamen wenigstens zwei verschiedene Eiweisskörper finden müssen, dass sich aber daselbst ein *giftiger* Eiweisskörper finden könne, scheint er sich nicht gedacht zu haben. Zu dieser Ansicht gelangte aber Kobert's Schüler Stillmark [6]. Er fand, dass man aus den enthülsten Ricinussamen eine giftige Substanz extrahiren konnte, die sich zu chemischen Reagentien wie ein Eiweisskörper verhielt. Wenn man die Samen mit Wasser, Kochsalzlösung oder Glycerin extrahirte, sei es dass man dieselben erst mit Alkohol oder Aether vom Fett befreit hat oder nicht,

---

[1]) Denjenigen, der etwa die Geschichte der Ricinuspflanze zu studiren wünschen sollte, verweise ich auf die hier unten citirte Arbeit Stillmark's.

[2]) Siehe das Weitere hierüber in Stillmark's Arbeit.

[3]) Werner, Ueber Ricinën und die wirksamen Bestandtheile der Ricinussamen. Pharmaceut. Zeitung für Russland 1870, Nr. 2.

[4]) In den Schalen der Ricinussamen ist in neuester Zeit von Marko Soave ein Glycosid *Ricinin*, wie es scheint, sicher nachgewiesen worden. Siehe Annali di Chimica e di Farmacologia, Volume XXI, Nr. 2, 1895.

[5]) Ritthausen, Ueber die Eiweisskörper der Proteïnkörner der Ricinussamen. Pflüger's Archiv der Physiologie 1879, Bd. **19**.

[6]) Stillmark, Ueber Ricin. Arbeiten des pharmakologischen Institutes zu Dorpat, herausgegeben von Prof. R. Kobert, III, Stuttgart 1889.

erhielt man eine Lösung, die mit Eiweiss fällenden Reagentien Niederschläge gab, und diese Niederschläge, welche die für Eiweiss charakteristischen Reactionen haben, erwiesen sich als giftig. Er schloss hieraus, dass das in (den enthülsten) Ricinussamen befindliche Gift ein Eiweisskörper sein müsse. Er nannte denselben *Ricin*. Er hat dasselbe keiner genaueren chemischen Analyse unterworfen. Er hat z. B. nicht zu bestimmen versucht, ob es vielleicht eine Mischung von mehreren Eiweisskörpern sei. Er hält es für wahrscheinlich, dass das Ricin eine Albumose sei, die der von S. Martin im Papayasaft gefundenen β-Phytalbumose entspricht. Der Grund aber, den der Verfasser für diese seine Ansicht ausspricht, nämlich dass es durch Magnesiumsulfat gefällt wird (l. c. p. 78), berechtigt offenbar nicht zu einer solchen Schlussfolge. Auf Grund des Verhaltens des Giftes bei Erwärmung, seiner Löslichkeit in Glycerin u. s. w. kam der Verfasser weiter zu der Ueberzeugung, dass *der giftige Eiweisskörper aller Wahrscheinlichkeit nach zu den ungeformten Fermenten zu rechnen sei*, obgleich er keinen bestimmten Beweis dafür hat geben können.

Das Präparat, welches er bei seinen Versuchen am öftesten benutzte, erhielt er auf folgende Weise.

Die von ihren Schalen befreiten Samen wurden mit 10 %iger Kochsalzlösung zu einer Emulsion verrieben, die filtrirt wurde; das Filtrat wurde mit Magnesiumsulfat in Substanz gefällt; die Fällung wurde durch Dialyse etc. von dem grössten Theil der Salze befreit und alsdann in sodahaltigem Wasser gelöst, wobei man eine alkalisch reagirende Lösung erhielt. Diese Lösung wurde bei den Versuchen angewandt. Mitunter wurde die dialysirte Fällung in Kochsalzlösung gelöst und diese Lösung dann anstatt der alkalisch reagirenden benutzt. Die Ricinmenge in diesen Lösungen wurde durch Eintrocknen und Veraschung, wobei alles Organische für Ricin angesehen wurde, bestimmt.

Die interessanteste Entdeckung, die während Stillmark's Versuchen gemacht wurde, war die Einwirkung des Ricins auf das Blut. Er fand nämlich, dass, wenn man eine kleine Menge Ricinlösung zu defibrinirtem Blut setzt, welches mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt ist, die rothen Blutkörperchen zu kleinen, mit unbewaffnetem Auge sichtbaren Klümpchen zusammenklebten, die alsdann allmählig zu Boden im Reagenzgläschen sanken und daselbst eine mehr oder weniger zusammenhängende Masse bildeten, die dem Aussehen nach einem Blutcoagulum sehr ähnlich war. Wenn eine derartige Probe, nach Umschütteln, durch gewöhnliches Filtrirpapier filtrirt wurde, erhielt man ein klares Filtrat; die zusammengeklebten Blutkörperchen gingen nicht durch das Filtrum, während der grösste Theil der Blutkörperchen in einer entsprechenden Controllprobe ohne Ricin durch ein derartiges Filtrum passirte.

Das Ricin wirkte auf diese Weise auf *alle* die Blutarten, an welchen der Verfasser das Gift prüfte (Blut von Kaninchen, Rindvieh, Pferden, Ziegen, Schafen, Hunden, Katzen, Tauben, Hühnern und Menschen). Verschiedene Blutarten schienen jedoch ungleich empfindlich für die Einwirkung des Giftes zu sein; so z. B. wirkte es bedeutend stärker auf Kaninchen-, als auf Katzenblut. Auf eine Mischung von defibrinirtem Katzenblut und physiologischer Kochsalzlösung, die auf 100 Theile der Mischung 1 Theil Blut enthielt, wirkte das Ricin noch

deutlich, wenn auch schwach, wenn auf 20000 Theile von der Blutkochsalzmischung nur ein Theil Ricin angewendet wurde. Bei Proben mit Kaninchenblut war ein Theil Ricin auf 60000 Theile Blutkochsalzmischung hinreichend, um eine wenigstens ebenso starke Wirkung zu erzeugen. Das Gift übte dieselbe Wirkung auf rothe Blutkörperchen, die, nach Entfernung von Serum, in physiologischer Kochsalzlösung suspendirt waren, aus. Auch auf isolirte Stromata (aus Pferdeblutkörperchen) schien das Ricin eine ähnliche Wirkung auszuüben, dagegen wirkte es nicht auf Hämoglobin (vom Pferd).

Auch wenn das Gift zu nicht defibrinirtem Blut (von Katzen, Pferden und Hühnern) zugesetzt wurde, klebte es die rothen Blutkörperchen zusammen (wenigstens merkt dies der Verfasser bezüglich Hühnerblutes an), zugleieh aber wirkte es dem Eintritt der Fibringerinnung entgegen und verspätete dieselbe. — Auf den Blutdruck war es ohne Wirkung.

Bei Durchströmungsversuchen an isolirten Organen, z. B. Nieren, fand der Verfasser, dass das Ricin die Strombreite ausserordentlich verkleinere und zwar auf ganz mechanischem Wege (durch in den Organen entstandene enorme Gerinnsel).

Auf das Williams'sche Froschherz übte das Ricin, nach dem Verfasser, keine Wirkung aus. Er fand ebenfalls, dass „das Ricin keine Wirkung auf den isolirten Nerven hat, während bluthaltige Muskeln von ihm lähmend beeinflusst zu werden scheinen, aber auch nur in minimaler Weise, die in der Gerinnung des Inhalts der Gefässe und der Gewebsflüssigkeiten ihre natürliche Erklärung finden dürfte".

Bei seinen Versuchen an Thieren applicirte der Verfasser das Ricin theils subcutan, theils intravenös, theils auch stomachal. Es erwies sich bei subcutaner und intravenöser Application als äusserst giftig; so z. B. wurde ein Hund mittelst 0,03 mg Ricin auf 1 kg Körpergewicht bei intravenöser Application getödtet [1]). Bei Application per os waren etwa 100mal grössere Dosen zur Erreichung derselben Wirkung nothwendig [2]).

Die Vergiftungssymptome waren hauptsächlich folgende: Die Körperkräfte nahmen rasch ab, die Thiere weigerten sich Nahrung anzunehmen, sie reagirten nicht oder wenigstens nur schwach auf mechanische Reizung und verblieben, bis der Tod eintrat, in somnolentem Zustand. Der Tod trat am öftesten unter Collaps, bisweilen unter Convulsionen ein. Eine locale Wirkung des Giftes bei subcutaner Application trat nicht ein.

Hierbei ist wohl doch zu bemerken, dass die Versuchsthiere des Verfassers bei subcutaner Application des Giftes in verhältnissmässig kurzer Zeit, 10—30, höchstens 36 Stunden nach der Vergiftung, starben, so dass die localen Symptome, die bei Ricin und naheverwandten Giften erst später eintreten, hier noch nicht eingetreten oder deutlich geworden waren.

Ob das Gift auf die Körpertemperatur irgend eine Wirkung hat, scheint der Verfasser nicht untersucht zu haben.

---

[1]) l. c. p. 138 (Versuch 76). Hier ist in der Arbeit Stillmark's ein Druckfehler, indem anstatt 0,03 mg 0,003 mg steht.

[2]) Vergl. l. c. p. 133.

Pathologisch-anatomische Veränderungen traten hauptsächlich im Darmkanal hervor. Der Dünndarm, und, wenn auch nicht in so hohem Grade, der Magen, Blinddarm und Dickdarm zeigten eine intensive Veränderung. Die Darmschleimhaut war blutroth verfärbt (hämorrhagische Entzündung), ausserdem fanden sich in und unter der Schleimhaut grössere oder kleinere Ekchymosen und Geschwüre. Diese Darmerscheinungen traten nicht nur bei Application per os, sondern auch bei subcutaner und intravenöser Einführung des Giftes ein. Ausserdem fanden sich nicht selten Hyperämie und Ekchymosen auch in anderen Organen, wenn auch nicht so ausgeprägt und so allgemein wie in dem Darmkanal. Er fand hier und da Blutüberfüllung und Blutungen in der Schleimhaut der Harnblase, ebenso im Omentum majus und im Mesenterium, auch ein oder das andere Mal in der Milz, Blutüberfüllung in den Lungen (nebst Oedem), in den Nieren, in den Mesenterialdrüsen und im Gehirn, seltener bemerkt er Blutungen im Pankreas, in der Pleura und Pericardium. Das Blut war bisweilen zur Hälfte coagulirt, theerartig. — Mikroskopische Untersuchungen der verschiedenen Organe machte der Verfasser nicht. Er berichtete jedoch, dass Kobert bei mikroskopischer Untersuchung der Darmschleimhaut die Gefässschlingen der Villi mit in Verklebung begriffenen Blutkörperchen vollgepfropft gefunden hat, und dies ebenfalls bei vergifteten Thieren, die geschlachtet wurden, ehe sie am Gift gestorben waren (l. c. p. 141).

Zwei Jahre nachdem Stillmark die oben citirte Abhandlung veröffentlicht hatte, zeigte Ehrlich [1]), dass man Thiere gegen Ricinusgift immunisiren könne. Er experimentirte hauptsächlich an weissen Ratten und wandte dabei eine Ricinlösung an, ungefähr auf dieselbe Weise erhalten, wie die, welche von Stillmark am häufigsten benutzt wurde (siehe p. 11). Es gelang ihm in einigen Fällen, die Thiere so stark zu immunisiren, dass sie 800mal die sonst tödtenden Dosen vertrugen. Es gelang ihm sogar, eine locale Immunität, am Auge, zu erhalten. Eine sichere Immunität trat erst am 6. Tage ein [2]), dann nahm sie allmählig zu, so dass sie am 21. Tage bis auf das 400fache heraufgehen konnte. Die grösste Immunität wurde durch Anwendung von im Anfang kleinen, dann allmählig sich steigernden Dosen erzielt; aber einen gewissen Grad von Immunität erhielt man auch, wenn man bei den Versuchen stets gleichgrosse Dosen anwandte. Die einmal immunisirten Thiere blieben immun, wenigstens waren sie es noch nach 6½ Monaten. Der Verfasser wies im Blut der immunisirten Thiere einen antidotischen Körper nach, ein „Antiricin“, welches die giftigen Wirkungen des Ricins völlig aufhob (aber dagegen nicht als Gegengift des nahe verwandten Abrins wirkte, vergleiche oben). Einspritzungen von Blut von „ricinfesten“ Thieren machten die Thiere ebenfalls immun, wenigstens bis zu einem gewissen Grade (40 Immunitätsgraden).

---

[1]) Ehrlich, Experimentelle Untersuchungen über Immunität. I. Ueber Ricin. Deutsche med. Wochenschr. 1891, Nr. 32.

[2]) Im Zusammenhang hiermit erinnert der Verf. an das gewöhnliche Verhalten bei Lungenentzündung, wo der kritische Fieberfall am 6. Tage eintritt, und spricht den Gedanken aus, dass dies möglicherweise gerade darauf beruhen könne, dass der Kranke da gegen das Gift immun geworden sei.

Der Verfasser machte übrigens die Erfahrung, dass der Giftigkeitsgrad des Ricins bei verschiedenen Thierarten sehr verschieden ist. Am empfindlichsten zeigten sich Meerschweinchen. Er berechnete, dass man mit 1 g des im Handel vorkommenden Ricins $1^1/_2$ Millionen Meerschweinchen tödten könne. Im Gegensatz zu Stillmark's Erfahrungen fand der Verfasser, dass Ricin bei subcutaner Application immer local wirkt, Entzündung erregt und bei stärkerer Concentrirung auch Nekrosen hervorruft. *Bisweilen* verursachte das Gift einen choleraähnlichen Zustand: Der Darm war von einer dünnflüssigen, reiswasserähnlichen Flüssigkeit gefüllt; seine Schleimhaut war blass und serös durchtränkt.

4. Ueber Crotonsamen.

Croton Tiglium L. ist ein kleiner Baum, der zu der Familie der Euphorbiaceen gehört. Die Pflanze ist an der Malabarküste und in Malakka, möglicherweise auch in anderen Gegenden Ostindiens einheimisch und auf mehreren südasiatischen Inseln, z. B. auf den Philippinen, Sunda-Inseln und Ceylon, angebaut.

Die Samen der Pflanze sind ungefähr 12 mm lang und 8 mm breit, sie sind oval oder elliptisch. Man kann an denselben eine mehr convexe dorsale und eine etwas plattgedrückte ventrale Seite unterscheiden. Auf der ventralen Seite geht vom Hilum an dem einen Ende des Samens eine feine, aber deutlich hervortretende, gerade Linie (Raphe) bis zum anderen Ende, wo sie in einem dunkleren Punkt, der die Chalaza angiebt, endet. Die Samenschale ist auf der Aussenseite hell zimmtbraun, auf der Innenseite fast schwarz und mit einem sehr dünnen, durchsichtigen Häutchen, das den etwas gelblichen Samenkern unmittelbar umgiebt, ausgekleidet. Dieser letztere, der aus Endosperm und Embryo besteht, ist leicht spaltbar in zwei Theile, die grösstentheils aus ölreichem Endosperm bestehen, und zwischen denen sich die zwei ziemlich grossen, blätterigen Cotyledonen nebst der Radicula des Embryos befinden.

Der Geschmack der Samen ist anfänglich ölig, wird aber bald scharf und brennend und sehr nachhaltend. Die Samenschale hat weder Geruch noch Geschmack und scheint ungiftig zu sein.

Bei mikroskopischer Untersuchung findet man die Zellen des Endosperms mit Fett und zahlreichen kleineren und grösseren Aleuronkörnern gefüllt.

In Indien scheint man schon seit uralten Zeiten die Crotonsamen als Heilmittel angewendet zu haben. Im sechzehnten Jahrhundert wurden sie von den Holländern in Europa eingeführt und zum ersten Male von Christoval Acosta[1]) 1578 unter dem Namen *Pinones de Maluco* beschrieben.

Auch das aus den Samen gewonnene Oel scheint ursprünglich in Indien medicinische Anwendung gefunden zu haben; von da wurde es dann nach Europa übergeführt. Es wurde von Peter Borellus[2])

---

[1]) Tractado de las drogas y medicinas de las Indias Orientales, Burgos 1578.
[2]) Histor. et observ. medico-physic. Paris 1657. Vergl. Arbeiten des pharmakologischen Institutes zu Dorpat, IV (1890), p. 8.

1657 beschrieben. Wie bekannt, hat das Oel, welches man durch Pressen oder durch Extrahiren mit Alkohol aus den Samen in einer Menge von 50—60 % erhalten kann, eine sehr stark purgirende Wirkung und wirkt auch blasenziehend, wenn es auf die Haut gelegt wird. Welcher Bestandtheil des Oeles es ist, der diese Wirkung hervorbringt, ist lange streitig gewesen. Pelletier und Caventou, die ersten, welche chemische Untersuchungen über Crotonsamen [1]) machten, waren der Ansicht, dass es eine in den Samen befindliche flüchtige Säure sei, die die wirksame Substanz ausmache. Diese Säure, welche die Verfasser „Jatrophasäure“ nannten, wurde später von Brandes [2]) „Crotonsäure“ genannt. Auch Brandes [3]) nebst ein paar anderen Forschern untersuchte die Crotonsamen. Wie die eben erwähnten Chemiker glaubte auch er, dass der wirksame Bestandtheil des Oeles (wie der der Samen) die fragliche Säure sei. Uebrigens theilte Brandes auch eine quantitativ-chemische Analyse der Samen mit. Nach ihm enthalten die Crotonsamen folgende Stoffe: „Flüchtiges Oel, Crotonsäure, Crotonöl mit Crotonsäure und Crotonin, crotonsaures Salz (des Crotonins) und Farbstoff, Stearin, Wachs, Halbharz, inulinartige Substanz, Gummi, Kleber, Gummoïn, färbende extractive Materie mit etwas Schleimzucker, saurem apfelsaurem Kalk und Kali, Eiweiss, verhärtetes Eiweiss, Stärkemehl mit phosphorsaurer Magnesia, verhärtetes Stärkemehl mit phosphorsaurem Kalk und Magnesia, Samenhülle, Samenfaser, Wasser.“

Dass diese Analyse nicht von grossem Werthe war, zeigte sich später, als einige nachfolgende Forscher nachwiesen, dass mehrere der angegebenen Stoffe sich daselbst gar nicht fanden. So z. B. zeigte Weppen [4]), dass das von Brandes dargestellte Alkaloid „Crotonin“ nichts anderes war als eine Magnesiaseife, und Schlippe [5]) zeigte, dass die Crotonsäure (= „Jatrophasäure“) der früheren Verfasser kein chemisches Individuum ist. Schlippe erhielt dagegen aus Crotonöl einen *anderen* Bestandtheil, welchen er Crotonsäure nannte. Dies war, sagte er, ein flüchtiger und fliessender Körper, von der Zusammensetzung $C_4H_6O_2$. Ausserdem fand er eine andere flüchtige, aber feste Säure, welche er für identisch mit Angelicasäure hielt.

Schlippe glaubte, dass der wirksame Stoff des Oeles ein nicht flüchtiger Körper sei, welchen er „Crotonol“ nannte, und welchen er für einen aromatischen Alkohol erklärte. Die festen, fetten Säuren, die in Form von Glyceriden die Hauptmasse des Crotonöles bilden, sind, nach Schlippe, *Stearinsäure, Palmitinsäure, Myristinsäure* und *Laurinsäure*. Später zeigten Geuther und Fröhlich [6]), theils dass

---

[1]) Nouv. Journal de méd. T. 2 (1818), p. 172; Journal de Pharmacie T. 4 (1818).

[2]) Als Pelletier und Caventou die Crotonsamen untersuchten, glaubten sie, mit Samen von *Jatropha Curcas L.* zu arbeiten. Es erwies sich indessen später, wie auch die Verf. selbst erkannten, dass es Samen von *Croton Tiglium* waren. Der Name „Jatrophasäure“ wurde daher von Brandes in „Crotonsäure“ verändert.

[3]) Siehe Archiv des Apothekervereins 1823, Bd. 4, p. 173, und Buchner's Repertorium für Pharmacie Bd. 19 (1824), p. 185.

[4]) Annalen der Chemie u. Pharmacie 1849, p. 254.

[5]) Annalen der Chemie u. Pharmacie, neue Reihe, Bd. 29 (1858), p. 1.

[6]) Zeitschrift für Chemie, neue Folge, Bd. 6 (1870), p. 26 u. 549.

in dem Crotonöl keine flüssige Säure von der Zusammensetzung $C_4H_6O_2$ existire, theils dass Schlippe's feste, flüchtige Säure nicht Angelicasäure sei, sondern nur eine damit metamere Säure, welche sie „*Tiglinsäure*" nannten. Schlippe's „Crotonsäure" ist hauptsächlich eine Mischung von *Essigsäure*, *Buttersäure* und *Valeriansäure*.

Buchheim [1]) publizirte einige Jahre später eine Arbeit, in welcher er erklärte, dass der wirksame Bestandtheil des Crotonöles eine vorher unbekannte fette, nicht flüchtige Säure sei, die er *Crotonolsäure* nannte, nicht mit dem, was man früher Crotonsäure nannte, zu verwechseln.

Von derselben Ansicht wie Buchheim in Frage der wirksamen Bestandtheile des Crotonöles ist auch Hirschheydt, der in Kobert's Laboratorium in Dorpat zahlreiche Versuche über die physiologischen Wirkungen der Crotonolsäure gemacht hat.

Die Resultate von Hirschheydt's Arbeit, mit Beifügung mehrerer von Kobert selbst gemachten Versuche, sind in den „Arbeiten des Pharmakologischen Institutes zu Dorpat", Bd. 4 (1890), veröffentlicht. Weiter verweise ich aber auch auf Kobert's Angaben in seinem Lehrbuche der Intoxicationen. Kobert nimmt jetzt eine flüchtige und eine nicht flüchtige wirksame Substanz im Crotonöle an.

Da es meine Aufgabe nicht gewesen ist, Buchheim's Crotonolsäure zu studiren, brauche ich nicht näher auf Hirschheydt's Arbeit einzugehen, sondern ich begnüge mich auf dieselbe hinzuweisen. Die Crotonolsäure, welche Hirschheydt bei seinen Versuchen benutzte, wurde nach einer von Kobert angegebenen Methode, die l. c. p. 30 und 31 erwähnt ist, hergestellt.

In neuester Zeit haben indessen zwei englische Forscher, Dunstan und Boole [2]), die von Hirschheydt und Kobert angewandte Crotonolsäure Buchheim's untersucht und sind zu dem Resultate gekommen, dass die Crotonolsäure eine Mischung einiger fetten Säuren sei, die unwirksam sind, und eines harzartigen Körpers, der weder basische, noch saure Eigenschaften hat. Dieser Körper, dessen Zusammensetzung auf $C_{13}H_8O_4$ angegeben wird, habe eine äusserst stark blasenziehende Kraft; er macht nach diesen Forschern das wirksame Princip im Crotonöl aus. Sie nennen ihn „*Crotonharz*".

Da es nicht zur Aufgabe meiner Arbeit gehört, habe ich keine eingehenden sei es chemischen oder physiologischen Studien über die wirksame Substanz des Crotonöles gemacht und habe mir deshalb auch keine bestimmte Erfahrung über die chemische Natur dieser Substanz erworben. Sei es nun, dass die betreffende Substanz eine fette Säure oder ein Harz ist, so sind doch aller Wahrscheinlichkeit nach die physiologischen Wirkungen, die Hirschheydt in seiner Arbeit angegeben, als derselben zukommend, richtig. Sind nämlich auch Dunstan und Boole's Angaben richtig, so können die in Buchheim's Crotonolsäure vorkommenden fetten Säuren doch keine Einwirkung auf die Resultate, die Hirschheydt und Kobert bei ihren Experimenten mit derselben erzielten, gehabt haben oder höchstens eine abschwächende.

---

[1]) Buchheim, Ueber die scharfen Stoffe. Wagner's Archiv der Heilkunde, Bd. 14 (1873), p. 4.

[2]) Proceedings of the Royal Society, Vol. LVIII (1895), p. 238; Pharmaceut. Journal 1895, Vol. LV, p. 5.

ı dem Crotonöl und wohl auch in der Droge, den Crotonsamen, ·lchen es erhalten wird, dürften, wie aus vorhergehender Darg hervorgeht, folgende Stoffe sicher nachgewiesen sein.

ı. Glyceride von Stearin-, Palmitin-, Myristin- und Laurinsäure, die Hauptmasse des Oeles bildend.
2. Flüchtige Säuren, hauptsächlich Essigsäure, Buttersäure, Valeriansäure und Tiglinsäure.
3. Eine eigenthümliche fette, nicht flüchtige Säure, Crotonolsäure, *oder* auch ein Harz, Crotonharz.

Von diesen Stoffen ist es die „Crotonolsäure" oder das darin ıdliche „Crotonharz", welches die charakteristischen Wirkungen ingt.

Dass, wie Brandes' Analyse angiebt, in den Crotonsamen auch Eiisstoffe etc. vorkommen sollen, ist ja natürlich; *welche* Eiweissstoffe h aber da finden, darüber giebt uns seine Analyse keine Auskunft.

II. Chemischer Theil.

1. Ueber giftige Eiweisskörper in den Crotonsamen.

Wie aus dem Vorhergehenden hervorgeht, habe ich nicht zu entscheiden versucht, ob, wie Buchheim und Hirschheydt sagen, der wirksame, giftige Bestandtheil im Crotonöl eine fette Säure, oder ob er, in Uebereinstimmung mit Dunstan und Boole's Aussage, ein Harz ist.

Aber sei er nun das Eine oder das Andere, so ist er doch nach den Angaben aller dieser Verfasser leicht löslich in Alkohol und Aether. Wie Hirschheydt[1]) und mehrere Forscher vor ihm gefunden haben, ist das in den Crotonsamen befindliche Oel theilweise in kaltem Alkohol und, wie Fett im Allgemeinen, vollständig in Aether löslich. Behandelt man nun die von ihren Schalen befreiten, gut zerriebenen Crotonsamen mit hinreichenden Mengen Alkohol und Aether, so kann man dadurch das Oel nebst den flüchtigen, fetten Säuren und dem oben besprochenen wirksamen Bestandtheile vollständig extrahiren. Behandelt man dann den Rückstand z. B. mit destillirtem Wasser, so bekommt man ein eiweisshaltiges Extract, der bei Versuchen an Thieren sich als giftig erweist. Die Crotonsamen müssen also ausser der Crotonolsäure oder dem Crotonharz auch irgend eine andere giftige Substanz oder einige andere enthalten, die in Alkohol oder Aether unlöslich, aber in destillirtem Wasser löslich sind, worin das Crotonöl und dessen wirksamer Bestandtheil unlöslich oder wenigstens fast unlöslich sind[2]). Schon Stillmark[3]) fand bei seinen Studien über Ricin, dass man mit

[1]) l. c. p. 25.
[2]) Nach Dunstan und Boole l. c. ist deren „Crotonharz" fast unlöslich in Wasser; Buchheim sagt, dass seine „Crotonolsäure" in dieser Flüssigkeit unlöslich sei.
[3]) l. c. p. 146—149.

Wasser oder Kochsalzlösung auch aus Crotonsamen eine giftige Substanz extrahiren könne, welche dann mit kohlensaurem Natron oder mit Essigsäure und Ferrocyankalium oder auch mit Magnesiumsulfat ausgefällt werden konnte. Er prüfte diesen Stoff sowohl an defibrinirtem Blut, wie auf lebenden Thieren (Hund, Katze, Kaninchen) und kam zu dem Resultate, dass sich in Crotonsamen und zwar selbst in entölten ein Körper befindet, der sich in chemischer und physiologischer Hinsicht vollkommen gleich oder wenigstens sehr ähnlich dem Ricin verhält. „Nur scheint die Ausbeute geringer zu sein“ (l. c. S. 148—149). Er fand also, dass dieser Körper auch auf defibrinirtes Blut dieselbe charakteristische Wirkung ausübte wie das Ricin. Er sagt aber nicht, an welcher Blutsorte er den Versuch gemacht hat, und scheint ihn nicht auf mehrere geprüft zu haben. Hierdurch lässt sich erklären, dass er, wie es scheint, geneigt war, ihn für identisch mit Ricin anzusehen, was, wie aus meinen Untersuchungen hervorgeht, nicht der Fall ist.

Bei der Mehrzahl der Versuche, die ich an Blut, an lebenden Thieren u. s. w. gemacht, habe ich Extracte von Crotonsamen benutzt. Ehe ich die Frage zu beantworten suche, welcher oder welche giftigen Stoffe sich in den von mir benutzten Extracten (und sonach auch in den Samen) befinden, will ich beschreiben, auf welche Weise ich diese Extracte bereitet habe.

2. Darstellung der bei meinen Versuchen benutzten Extracte aus Crotonsamen.

Die Crotonsamen werden von ihren Schalen befreit, zerstossen, äusserst fein zerrieben und schliesslich mit ungefähr 10mal grösserer Gewichtsmenge 96%igen Alkohols verrieben, so dass man eine dünnflüssige Mischung erhält. Nachdem man die Probe eine Weile, etwa 15 Minuten, hat stehen lassen, filtrirt man den nun durch das gelöste Crotonöl gelbgefärbten Alkohol ab; den ungelösten Rückstand behandelt man dann ein paar Mal auf dieselbe Weise mit Aether. Den Aether, welcher durch das Crotonöl intensiv gelbgefärbt worden ist, filtrirt man ab, der Rückstand wird wiederum mehrmals mit Aether gewaschen, bis der letztere nicht länger eine gelbliche Farbe hat. Hier anstatt des Aethers den billigeren Petroläther anzuwenden, dürfte nicht am Platze sein. Petroläther scheint nämlich wohl das Fett ebenso gut wie Aether zu extrahiren, dagegen nicht ebenso gut den im Oele befindlichen wirksamen Bestandtheil. Benutzt man anstatt des 96%igen Alkohols absoluten Alkohol, welcher mehr vom Fette als der schwächere auflöst, braucht man nachher nicht so viel Aether anzuwenden. Nach der Behandlung mit Alkohol und Aether trocknet man den Rückstand bei Zimmertemperatur oder bei gelinder Wärme und man erhält dann, wenn man vollständig extrahirt hat, eine fast weisse, mehlige Masse, die fast geschmacklos ist. Durch diese Extraction hat man alles Crotonöl, flüchtige Säuren und Crotonolsäure (Crotonharz, Dunstan) nebst vermuthlich einigen anderen Substanzen, wie Alkaloiden oder Glycosiden, wenn solche etwa vorhanden gewesen sind, entfernt.

Der mehlige Rückstand enthält unter Anderem auch Cellulose,

Salze und Eiweissstoffe. Es sind die Eiweissstoffe, welche uns jetzt am meisten interessiren. Diese können aus dem besprochenen Rückstand mehr oder weniger vollständig mit Wasser und einigen anderen Flüssigkeiten extrahirt werden.

a) Extraction mit Wasser.

Die mehlige Masse wird mit ungefähr 8facher Gewichtsmenge destillirten Wassers zu einer ziemlich dünnflüssigen Mischung verrieben, die man eine Weile stehen lässt und dann filtrirt. Man erhält dann ein vollkommen klares, weingelbes Filtrat, welches sehr schwach sauer reagirt und, wenn man das Fett und die scharfe Substanz etc. vollständig extrahirt hat, keinen deutlichen Geschmack hat. Ist die Extraction mit Alkohol und Aether eine unvollständige gewesen, so hat das erwähnte Filtrat einen scharfen, brennenden Geschmack und verursacht ein brennendes Gefühl im Schlund. Neutralisirt man das Filtrat durch Zusatz einer Spur von Alkali, so entsteht eine Trübung, die abfiltrirt werden kann [1]). Dieses Filtrat, welches ich in dem Folgenden mit „Wassercrotonextract" bezeichnen werde, enthält die wirksamen Bestandtheile, die uns jetzt interessiren. Diese wirksamen Bestandtheile sind, wie sich aus dem Folgenden zeigt, Eiweisskörper. Ich habe bei einigen der im Folgenden mitgetheilten Versuche solche Wasserextracte benutzt. Auf 1 ccm enthält ein derartiger Extract meist ungefähr 0,012 g Eiweiss. Bei Extraction des Filterrückstandes mit Wasser löste sich nur ein geringer Theil desselben, der grösste Theil blieb ungelöst. Der ungelöste Theil wird nun mehrmals mit destillirtem Wasser gewaschen. Das Waschwasser, welches vollkommen klar ist, enthält anfänglich eine deutliche Menge Eiweiss und zeigt bei Versuchen an Blut die für den Crotonextract so charakteristische Wirkung, wenngleich bedeutend schwächer, und zeigt sich ebenfalls bei einem Versuch an Kaninchen als etwas giftig, obgleich schwächer als das zuerst erhaltene Extract. (Nach subcutaner Injection von 10 ccm wird das Kaninchen etwas krank, hat keinen Appetit und ist nicht so munter wie vorher, wird aber doch nach einigen Tagen wieder ganz munter. An den Injectionsstellen tritt Nekrose auf.) Setzt man nun das Auswaschen des Rückstandes immer weiter fort und prüft das Waschwasser auf Blut, so findet man, *dass in demselben Masse, wie sich sein Eiweissgehalt verringert, auch seine Wirkung auf das Blut abnimmt* und *sobald das Wasser eiweissfrei* [2]) *ist, ist es auch mit seiner Wirkung aus.* Dieses schon spricht bestimmt dafür, dass die im Extracte befindliche giftige Substanz ein Eiweisskörper ist.

---

[1]) Setzt man noch mehr Alkali, bis zu alkalischer Reaction, zu, so entsteht ein weisser Niederschlag.

[2]) Bei Prüfung auf sehr geringe Mengen Eiweiss darf man ja sich natürlich nicht mit einer Probe, wie z. B. mit der Biuretprobe, begnügen, sondern muss z. B. auch die empfindlichere Xantoproteïnsäurereaction machen. Man darf ferner die Proben nicht nur mit dem Waschwasser an sich, sondern auch mit dem Verdunstungsrückstand desselben anstellen.

b) Extraction mit physiologischer Kochsalzlösung.

Aus dem nach der Extraction mit Alkohol und Aether erhaltenen Rückstand kann man die wirksamen Substanzen auch mittelst physiologischer Kochsalzlösung extrahiren. Ich benutzte dabei fast immer eine 0,7 %ige Lösung von vollkommen reinem NaCl in destillirtem Wasser. Bei Bereitung dieses Extractes, den ich in dem Folgenden mit „Kochsalzcrotonextract" bezeichne, verfahre ich auf dieselbe Weise wie bei Extraction mit Wasser. Das Extract, welches man mit physiologischer Kochsalzlösung erhält, ist reicher an Eiweiss als ein auf dieselbe Weise bereitetes Wasserextract und auch etwas wirksamer; der Unterschied in der Wirkung ist jedoch keineswegs so gross, wie der Unterschied in der Eiweissmenge, was wohl darauf beruhen mag, dass bei Extraction mit physiologischer Kochsalzlösung auch ein unwirksamer oder wenig wirksamer Eiweisskörper in die Lösung gegangen ist.

Das Extract, welches man mit physiologischer Kochsalzlösung erhält, hat ganz dasselbe Aussehen und dieselbe Reaction wie ein entsprechendes Wasserextract. Es reagirt also sehr schwach sauer. Bei Neutralisirung mit einer geringen Quantität Alkali entsteht eine Trübung, welche abfiltrirt werden kann. Es ist ein auf diese Weise bereitetes frisches Kochsalzextract, das ich bei den meisten von den im Folgenden besprochenen Versuchen an Blut und Thieren etc. angewendet habe. Abgesehen davon, dass bei Versuchen an Blut und bei intravenösen Injectionen eine Lösung des oder der wirksamen Stoffe in physiologischer Kochsalzlösung natürlicherweise einer Wasserlösung vorzuziehen ist, besitzt ein derartiges Extract daneben den Vortheil, dass es etwas wirksamer als das Wasserextract ist. Sei es, dass man ein Wasser- oder Kochsalzextract anwendet, so findet man in den meisten Fällen keinen merkbaren Unterschied in der Wirkung, möge man erst neutralisiren oder nicht. In den meisten Fällen und zwar überall, wo es nicht anders angegeben ist, habe ich jedoch ein neutralisirtes Extract benutzt.

Wäscht man den Rückstand eines mit physiologischer Kochsalzlösung erhaltenen Extractes wiederholt mit derselben Lösung und prüft die Waschflüssigkeit auf die ungefähre Eiweissmenge und die Wirksamkeit, so erhält man dieselbe Beziehung zwischen diesen wie bei Auswaschung mit Wasser (siehe das Vorhergehende).

c) Extraction mit 10 %iger Kochsalzlösung.

Man kann auch eine wirksame Lösung erhalten, wenn man die entölten Samen mit einer 10 %igen Kochsalzlösung extrahirt. Ein derartiges Extract enthält ungefähr dieselbe Eiweissmenge, wie ein mit physiologischer Kochsalzlösung erhaltenes; auch der Wirkungsgrad ist ungefähr derselbe wie bei einer Lösung, die man durch physiologische Kochsalzlösung bekommen hat, nur unbedeutend schwächer.

d) Extraction mit Glycerin.

Behandelt man den mit Alkohol und Aether extrahirten Rückstand mit wasserfreiem Glycerin, so erhält man auch da eine Lösung,

die Eiweissreactionen giebt, und auf Blut etc. dieselbe Wirkungsart wie ein Wasser- oder Kochsalzextract hat. Die Wirkung ist jedoch bedeutend schwächer, wie auch die Eiweissmenge geringer ist. Aus dem Glycerinextracte kann man die wirksamen Substanzen mit Alkohol ausfällen, den Niederschlag wiederum in Wasser, Glycerin oder Kochsalzlösung auflösen; eine solche Lösung hat dieselbe Wirkung, wie das ursprüngliche Glycerinextract. Ein Glycerinextract hat vor einem Wasser- oder Kochsalzextract den Vorzug, dass es sich besser hält, hat aber, wie gesagt, viel schwächere Wirkung.

Wenn ein mit Wasser oder physiologischer Kochsalzlösung erhaltenes Extract 1 oder 2 Tage steht, so bildet sich in demselben eine weisse Trübung. Diese kann nicht vollständig abfiltrirt werden. Steht das Extract noch länger, so fängt es zu faulen an, zeigt aber noch eine deutliche, wenn auch schwächere Wirkung. Das Extract muss daher bei Anwendung neubereitet oder wenigstens nicht mehrere Tage alt sein.

Benutzt man zur Extraction heisse Flüssigkeiten, so erhält man keine wirksamen Extracte (vergl. das Folgende).

e) Extraction aus fetthaltigen Samen.

Man kann auch ohne vorhergegangene Extraction des fetten Oeles sich einen eiweisshaltigen Auszug aus Crotonsamen mit Wasser oder Kochsalzlösung bereiten; auch ich habe bei einigen Versuchen einen solchen mit physiologischer Kochsalzlösung bereiteten Auszug angewandt.

Um einen solchen zu erhalten, verreibt man die enthülsten Samen äusserst sorgfältig mit dem fünffachen ihres Gewichtes an physiologischer Kochsalzlösung, wonach die hierbei erhaltene Emulsion filtrirt wird. Hierdurch erhält man ein Filtrat, welches seinem Aussehen und seiner Reaction nach vollkommen einem Extract gleich ist, das man aus entölten Samen erhält. Das Filtrat ist also vollkommen klar, und, dem Aussehen nach zu urtheilen, ist auch keine Spur des sowohl in Wasser wie auch in der Kochsalzlösung unlöslichen Oeles durch das Filtrum gegangen. Es hat indessen einen etwas brennenden Geschmack, weshalb wohl eine Spur der scharfen Crotonolsäure (Crotonharz, Dunstan) in die Lösung eingegangen sein dürfte. Nach Dunstan ist das Crotonharz auch nicht vollständig unlöslich im Wasser.

Indessen hat die Crotonolsäure keine deutliche Einwirkung auf das Blut [1]), und ein auf die soeben erwähnte Weise bereitetes Extract wirkt meiner Erfahrung nach auf Blut ganz ebenso, wie ein Extract aus entölten Samen. Auch bei Versuchen an Thieren schienen mir die im Extracte anwesenden kleinen Spuren der scharfen Substanz keinen Einfluss auf die Wirkung des Extractes zu haben, ausgenommen, dass die fragliche Substanz vielleicht Nekrose erzeugte. Nur in einem einzigen Falle, wo ein solcher Extract bei einem Schweinchen intravenös applicirt wurde, wirkte die scharfe Substanz offenbar auf die Darmschleimhaut ein (siehe das Folgende). Am zuverlässigsten dürfte

---

[1]) Vergl. Arbeiten des pharmakologischen Institutes zu Dorpat, IV (1890), p. 79, und Siegel, Ueber die Giftstoffe zweier Euphorbiaceen. Inaug.-Diss. Dorpat 1893, p. 50.

es sein, bei Versuchen an Thieren kein auf diese Weise bereitetes Extract zu benutzen. In den Fällen, wo ich bei Versuchen an Thieren ein derartiges Extract angewandt habe, werde ich es in dem Folgenden besonders angeben. Die Menge der scharfen Substanz in einem Wasserextracte ist offenbar, trotz des deutlichen, scharfen Geschmackes, sehr gering.

Um zu sehen, wie viel organische Substanz und wie viel Salze sich in einem auf diese Weise erhaltenen Extracte finden können, wird folgende Bestimmung gemacht.

1 ccm eines Extractes, welches mittelst 0,75 %iger Kochsalzlösung bereitet ist, wird in einen Porzellantiegel übergeführt und in demselben bis zur Trockenheit über einem Wasserbad abgedunstet, sodann bei 90 ° C. zum constanten Gewicht getrocknet und dann auf gewöhnliche Weise bei mittelstarker Rothglühe zu vollständiger Veraschung verbrannt.

Der Tiegel	wiegt	7,169	g
„ „ + Trockensubstanz	„	7,2048	„
„ „ + Asche	„	7,1800	„

1 ccm des Extractes enthält also 0,0248 g organische Substanz und 0,011 g Salze (wovon 0,0075 g in der für die Extraction angewandten Flüssigkeit gewesen war).

Um eine ungefähre Vorstellung zu bekommen, ein wie grosser Theil dieser organischen Substanz aus Eiweiss besteht, und um ausserdem zu sehen, ob möglicherweise die charakteristische Wirkung auf Blut etc. durch Dialysirung verringert wird oder verschwindet, wird ein Theil des Extractes, 25 ccm, während 28 Stunden dialysirt, wobei man das Dialyswasser mehrmals wechselt. Nach der erwähnten Zeit hat sich die Menge des Extractes durch das eingedrungene Wasser bis auf 55 ccm vermehrt und eine deutliche, weisse Trübung ist in demselben entstanden. Es zeigte sich nun, dass 1 ccm des verdünnten, dialysirten Extractes nur 0,005 g organische Substanz und 0,001 g Salze enthielt, sonach ungefähr $^1/_4$ so viel organische Substanz und $^1/_{11}$ so viel Salze, wie 1 ccm des Extractes vor der Dialysirung. Also dürfte *ungefähr* die Hälfte der organischen Substanz in dem nicht dialysirten Extracte aus Eiweiss bestehen [1]).

Was die Wirkung auf Blut betrifft, so zeigt es sich, dass 1 ccm der dialysirten Lösung [2]) auf Schweineblut (siehe das Folgende) fast ebenso stark wie $^1/_2$ ccm des nicht dialysirten Extractes wirkt. *Die wirksame Substanz im Extracte ist also nicht durch die vegetabilische Membran hindurchgegangen, sondern im inneren Gefässe geblieben; sie ist somit wohl überhaupt nicht dialysirbar.*

---

[1]) Selbstverständlich kann eine derartige Bestimmung der Eiweissmenge nur einen *ungefähren* Werth ergeben. Möglicherweise giebt es in dem Crotonextracte ausser Eiweisskörpern auch irgend eine andere colloide Substanz, z. B. Gummi, das ja ebenso wie die Eiweisskörper nicht dialysirt.

[2]) Nach Zusatz von so viel NaCl, dass dieselbe wieder ungefähr 0,75 % davon enthält.



3. Die wirksamen Bestandtheile in den angewandten Extracten.

a) Einige orientirende Versuche.

1. Ein auf früher angegebene Weise aus entölten Samen erhaltenes Kochsalzcrotonextract wird mit einer kleinen Menge Sodalösung neutralisirt; die dabei entstandene Trübung wird abfiltrirt, worauf man zu dem Extract ungefähr das fünffache Volumen 96 %igen Alkohol setzt. Hierbei entsteht sofort eine reichliche, weisse, flockige Fällung, die während ungefähr 10 Stunden unter Einwirkung des Alkohols stehen bleibt; dann wird abfiltrirt[1]). Die Fällung[2]) wird zwischen Filtrirpapier ausgepresst, auf einen Dialysator übergeführt und während 48 Stunden dialysirt, wobei man das Dialyswasser mehrmals erneuert. Nachdem man auf diese Weise den grössten Theil der Salze entfernt hat und ein Theil der Fällung gelöst ist, wird der Inhalt des Dialysators nachträglich mit einer mässigen Menge destillirten Wassers verdünnt und dann filtrirt. Das Filtrat, welches neutral reagirt, giebt bei Prüfung positiven Ausschlag mit Eiweissreagentien. Beim Kochen und Zusatz einer geringen Menge Essigsäure coagulirt das Eiweiss vollständig. Ein Filtrat des coagulirten Eiweisses ergiebt keine deutliche Eiweissreaction. Der Crotonextract kann sonach weder eine Albumose noch ein Pepton enthalten. Das Filtrat von dem Inhalt des Dialysators muss sonach ein *Albumin* enthalten. *Es übt auf Blut und Milch dieselbe charakteristische Wirkung, wie unser ursprüngliches Crotonextract* (siehe das Folgende), *und wirkt auf dieselbe Weise giftig* (bei Versuchen an Kaninchen), *wenngleich schwächer.* Und wenn man das Albumin mit einem eiweissfällenden Reagens ausfällt, den Niederschlag wiederum in Wasser löst, hat diese Lösung dieselbe Wirkung. Nach wiederholter Ausfällung mit Alkohol und Lösung in Wasser wird die Wirkung allerdings schwächer.

Der Rückstand, der sich bei der Verdünnung des Dialysenrückstandes mit destillirtem Wasser nicht löste, wird mehrmals mit destillirtem Wasser gewaschen; hierbei wird das Waschwasser selbstverständlich immer ärmer an Eiweiss, und *in demselben Masse nimmt seine Kraft auf z. B. Schweineblut einzuwirken ab,* und wenn man schliesslich ein Waschwasser erhält, das nicht einmal die empfindliche Millon'sche und Xanthoproteïnsäure-Reaction giebt und *sonach für eiweissfrei angesehen werden darf, so erhält man damit bei Prüfung auf Schweineblut auch keine Wirkung.*

---

[1]) Der Alkohol des Filtrates, bei 40° C. abgedunstet, hinterlässt einen geringen, bräunlichen, zähen Rückstand, der theilweise in Wasser und in physiologischer Kochsalzlösung aufgelöst werden kann, aber eiweissfrei ist, nicht auf Blut wirkt und nicht giftig ist. Hatte man anfänglich die Samen mit Alkohol und Aether nicht hinreichend extrahirt, so erhält man nach Abdunstung des Alkohols einen etwas grösseren, eiweissfreien Rückstand, der deutlich im Schlunde brennt, nur zu geringerem Theil sich in Wasser löst und nach subcutaner Application bei Kaninchen Nekrose an der Injectionsstelle erzeugt, aber doch nicht die für Crotinvergiftung eigenthümlichen Symptome hervorruft (siehe das Folgende).

[2]) Ein geringer Theil der Fällung wird in physiologischer Kochsalzlösung gelöst und auf Schweine- und Kaninchenblut geprüft: wirkt wie das Extract, aber schwächer.

Nachdem der fragliche Rückstand auf diese Weise mit destillirtem Wasser vollständig ausgewaschen worden ist, wird derselbe mit einer so grossen Menge 10 %iger Kochsalzlösung behandelt, dass das Volumen der Lösung gleich mit der vorher erhaltenen Albuminlösung wird. Hierbei löst sich der grösste Theil des besprochenen Rückstandes, und die auf diese Weise erhaltene neutrale Lösung enthält offenbar irgend eine *Globulin*-Substanz oder möglicherweise sogar mehrere derselben. Diese Lösung giebt starke Reactionen mit Eiweissreagenzien, coagulirt beim Kochen und Zusatz einer gehörigen Menge von Essigsäure vollständig, sie wird von Essigsäure gefällt, ebenso bei Sättigung mit Magnesiumsulfat in Substanz. Bei Prüfung auf Schweineblut u. s. w. zeigt die Globulinlösung, dass *sie die charakteristischen Wirkungen des Crotonextractes besitzt,* und zwar ungefähr in demselben Grade wie die Albuminlösung.

Ein kleinerer Theil des besprochenen Rückstandes löst sich nicht in 10 %iger Kochsalzlösung. Was sich nicht löst, wird wiederholt mit solcher Kochsalzlösung ausgewaschen, bis die Waschflüssigkeit keine Eiweissreaction mehr ergiebt, und *hierbei zeigt auch diese Waschflüssigkeit bei Prüfung z. B. auf Schweineblut dasselbe Verhalten, wie das oben erwähnte Waschwasser.* So lange sie Eiweiss in nachweisbarer Menge enthält, übt sie auch einen merkbaren Einfluss auf das Blut aus, sobald sie aber vollständig eiweissfrei ist, hat sie keine Wirkung mehr auf dasselbe.

Das, was in 10 %iger Kochsalzlösung nicht gelöst werden konnte, wird nun mit einer sehr verdünnten, schwach alkalischen Sodalösung behandelt. Diese Lösung, die verhältnissmässig arm an Eiweiss ist, reagirt äusserst schwach alkalisch. Auch diese wirkt auf Schweineblut, wenn auch schwach. Ob das hier gelöste Eiweiss eine Globulinsubstanz ist, oder möglicherweise ein Nucleoalbumin oder Nucleoproteïn, habe ich nicht näher ermittelt. Dies ist jedenfalls offenbar nur ein sehr geringer Theil der verhältnissmässig grossen Menge Eiweiss, die sich im Crotonextracte fand. Nach der Behandlung mit der sehr verdünnten Sodalösung bleibt noch ein kleiner Theil ungelöst zurück. Dieser Rückstand wird mit einer sehr verdünnten Sodalösung gewaschen, und auch diese Waschflüssigkeit zeigt dem Blut gegenüber dasselbe Verhalten, wie die früher besprochenen Waschflüssigkeiten.

Der noch ungelöste, geringe Rückstand, der wahrscheinlich aus Eiweiss besteht, das unter der Einwirkung des Alkohols coagulirt war, löst sich auch nicht in einer etwas stärkeren Sodalösung. Mit der Millon'schen Reaction z. B. kann man sich leicht überzeugen, dass dieser Rückstand Eiweiss ist oder wenigstens solches enthält. Man schüttelt ihn mit einer kleinen Menge Schweineblut, wobei aber keine Wirkung eintritt.

Aus dieser Analyse geht hervor, dass das besprochene Wassercrotonextract wenigstens zwei Eiweisskörper, nämlich ein *Albumin* und ein *Globulin,* enthält, welche beide auf Blut und lebende Thiere (Kaninchen) dieselbe Wirkung ausüben wie das Extract selbst. Die Wirkung scheint jedoch etwas abgeschwächt zu sein, vermuthlich durch die Einwirkung des Alkohols und vielleicht auch durch die Wegdialysirung der Salze. — Albumose scheint sich hier nicht zu finden.

Zu demselben Resultate in der Beantwortung der Frage, welche

Eiweisskörper gegenwärtig sind, kommt man auch mittelst folgender Versuche.

2. Ein Kochsalzcrotonextract wird mit Ammoniumsulfat in Substanz gesättigt. Der hierbei entstandene Niederschlag (der nach Auflösung in Wasser oder in physiologischer Kochsalzlösung sowohl auf Schweine- wie auf Kaninchenblut stark wirkt) wird auf einen Dialysator übergeführt. Das Filtrat von dem erwähnten Niederschlag enthält kein Eiweiss, wirkt auch nicht auf Schweine- oder Kaninchenblut ein und ist nicht giftig. Nachdem der Niederschlag während 24 Stunden dialysirt und noch etwas destillirtes Wasser zu dem Inhalt des Dialysators zugesetzt worden ist, wird dieser Inhalt, wovon nur ein Theil sich gelöst hat, filtrirt. Das Filtrat wirkt sowohl auf Kalbs- wie auf Kaninchenblut und ist giftig. Beim Kochen und Zusatz einer geringen Quantität Essigsäure coagulirt das gelöste Eiweiss (Albumin) vollständig. Derjenige Theil, der in Wasser sich nicht löste, löst sich grösstentheils in physiologischer Kochsalzlösung, und die dabei erhaltene Lösung wirkt sowohl auf Kalbs- wie auf Kaninchenblut. Auch diese Lösung coagulirt vollständig beim Kochen. Bei Verdünnung mit Wasser entsteht ein weisser Niederschlag (Globulin).

Die auf soeben angeführte Weise erhaltenen Albumin- und Globulinlösungen haben eine *kräftigere* Wirkung auf Blut u. s. w. als die vorher besprochenen entsprechenden Lösungen, die aus dem Alkoholniederschlage erhalten wurden.

3. Ein neutrales Kochsalzcrotonextract aus entölten Samen wird mit Magnesiumsulfat in Substanz gesättigt. Hierbei entsteht ein weisser, flockiger Niederschlag, der auf einen Dialysator übergeführt wird und daselbst während 24 Stunden dialysirt, und zwar unter wiederholtem Wechsel des Dialyswassers. Nachdem die Fällung auf diese Weise von dem grössten Theil der Salze befreit worden ist, wird noch etwas mehr destillirtes Wasser zugesetzt und filtrirt. Das Filtrat enthält nur Spuren von Eiweiss und wirkt kaum auf Schweine- und Kaninchenblut. Der weitaus grösste Theil des Niederschlages hat sich somit nicht gelöst. Hierauf wird die Fällung mit physiologischer Kochsalzlösung behandelt; hierbei löst sich der grösste Theil, und man erhält eine eiweissreiche Lösung mit starker Crotinwirkung (auf Schweineblut, Kaninchenblut und auf Kaninchen; siehe das Folgende). Was bei der Behandlung mit physiologischer Kochsalzlösung sich nicht löste, löst sich fast vollständig in 10 %iger Kochsalzlösung.

Die mit physiologischer Kochsalzlösung erhaltene Lösung kann wiederum durch Sättigung mit Magnesiumsulfat gefällt werden, ebenso durch starke Verdünnung mit Wasser oder durch Zusatz von Essigsäure, und die respectiven Niederschläge, in physiologischer Kochsalzlösung gelöst, zeigen deutliche Crotinwirkung.

Die mit 10 %iger Kochsalzlösung erhaltene Lösung verhält sich ganz auf dieselbe Weise. Beide Lösungen müssen sonach wohl Globulin enthalten. Das Filtrat von dem ursprünglichen, mit Magnesiumsulfat erhaltenen Niederschlag enthält Eiweiss, erzeugt aber nur eine schwache Crotinwirkung. Durch Dialysirung wird es von dem grössten Theil der Salze befreit und durch Abdunstung bei 40 ° C. concentrirt. Während dieser Operationen fällt fast gar nichts aus, und die concentrirte Lösung, welche gerinnbares Eiweiss enthält, wirkt jetzt kräftiger als vorher.

4. Ein aus entölten Samen erhaltenes Wassercrotonextract wird mit einigen Tropfen Essigsäure versetzt, wobei eine weisse Fällung entsteht (die Säure wird tropfenweise so lange hinzugesetzt, bis kein Niederschlag mehr entsteht). Der Niederschlag wird abfiltrirt, mit essigsaurem Wasser gewaschen und dann in Wasser mit Zusatz einer Spur von Sodalösung gelöst; hierbei wird die Fällung vollständig gelöst und man erhält eine neutrale oder kaum merkbar alkalisch reagirende Lösung. (Der Niederschlag ist ebenfalls in physiologischer Kochsalzlösung löslich und coagulirt aus derselben beim Kochen). Aus dieser Lösung wird das Eiweiss (Globulin) wieder mit Essigsäure gefällt, der Niederschlag mit Alkohol und Aether gewaschen und wiederum in sodahaltigem Wasser gelöst. Diese Lösung wird auf Schweine- und Kaninchenblut geprüft: sie wirkt auf beide, die Wirkung ist aber *bedeutend* schwächer, als bei einer gleichen Menge des ursprünglichen Crotonextractes [1]). Bei subcutaner Application auf Kaninchen wirkt sie wenig giftig [2]).

Das Filtrat von der mit Essigsäure zuerst erhaltenen Fällung wird nach Neutralisirung auf Schweine- und Kaninchenblut geprüft: es wirkt auf alle beide. Ein Theil dieses Filtrates wird mit Alkohol gefällt. Der Niederschlag wird mit Alkohol und Aether gewaschen und löst sich dann vollständig in Wasser; diese Wasserlösung coagulirt beim Kochen (und Zusatz einer geringen Quantität Essigsäure) vollständig; ein Theil der Lösung wird auf Schweine- und Kaninchenblut geprüft; wirkt schwach auf das erstere, kaum merkbar auf das letztere.

Der grösste Theil des Filtrates von dem mit Essigsäure erhaltenen Globulinniederschlage wird mit Ammoniumsulfat in Substanz gesättigt, wobei man einen grauen Niederschlag erhält. Diese Fällung löst sich vollständig in destillirtem Wasser, und diese Wasserlösung wirkt deutlich, obgleich nicht stark, sowohl auf Schweine- wie auf Kaninchenblut und erweist sich bei Versuchen an Kaninchen als giftig [3]). — Der grösste Theil des mit Ammoniumsulfat erhaltenen Niederschlages wird während 24 Stunden dialysirt und löst sich dabei vollständig in dem in den Dialysator eindringenden Wasser. Diese Lösung wirkt recht stark auf Schweine und Kaninchenblut und ist giftiger als die vorher erwähnte, mehr verdünnte Lösung des nicht dialysirten Ammoniumsulfatniederschlages [4]). Das Filtrat von dem mit Ammoniumsulfat er-

---

[1]) Die Wirkung des Globulins scheint durch die Essigsäure abgeschwächt worden zu sein (vergl. das Folgende, p. 41), vielleicht auch durch die wiederholte Ausfällung.

[2]) 10 ccm der Lösung werden subcutan einem Kaninchen eingespritzt. Das Thier wird während der nächsten Tage kränklich, zeigt veränderten Appetit und Mattigkeit, wird aber wieder munter. Als das Thier 2 Wochen später geschlachtet wurde, fanden sich keine anderen pathologisch-anatomischen Veränderungen, als dass an den Injectionsstellen sich kleine Anschwellungen gebildet hatten, die eine feste, käseartige Masse enthielten.

[3]) 10 ccm werden unter die Haut eines mittelgrossen Kaninchens eingespritzt. Schon denselben Tag wird das Thier krank, frisst fast nichts, liegt still und ist offenbar etwas stumpf (vergl. die später besprochenen Versuche an Thieren). Nach einigen Tagen tritt Nekrose an den Injectionsstellen ein; das Thier magert ab. Dieser Zustand dauert an oder verschlimmert sich, bis das Thier nach 2 Wochen stirbt. Bei der Section zeigt sich der Magen sehr contrahirt, mit grossen Falten auf der Innenseite; in der Schleimhaut einige Blutungen.

[4]) 10 ccm werden subcutan einem Kaninchen von derselben Grösse wie bei dem vorigen Versuche eingespritzt. Das Thier verliert seinen Appetit, be-

haltenen Niederschlage giebt keine Eiweissreaction, wirkt nicht auf Blut etc.

5. Aus einigen Cubikcentimetern eines Wassercrotonextractes fällt man das Globulin mit Essigsäure, in deren Ueberschuss es unlöslich oder wenigstens schwerlöslich ist, aus; nach Filtriren und Neutralisiren des Filtrates wird dasselbe mit Magnesiumsulfat in Substanz gesättigt: kein Niederschlag entsteht.

Aus einer anderen Probe desselben Extractes wird Globulin mit Magnesiumsulfat in Substanz ausgefällt. Das Filtrat von diesem Niederschlage wird mit Essigsäure versetzt; auch hier entsteht kein Niederschlag. Es scheint sonach, als ob sowohl Magnesiumsulfat, wie auch Essigsäure das im Crotonextracte befindliche Globulin (oder die Globuline) gleich vollständig ausfällen.

Der mit Magnesiumsulfat erhaltene Globulinniederschlag ist indessen, wie aus dem Vorhergehenden ersichtlich, in seiner Wirkung auf Blut u. s. w. stärker als der mit Essigsäure erzielte und auch kräftiger als derjenige, welcher unter Einwirkung von Alkohol gestanden hat. Ebenso ist das Albumin, welches mit Ammoniumsulfat direct aus dem Crotonextracte ausgefällt wurde, kräftiger, als das, welches zuerst mit Alkohol ausgefällt wurde.

Irgend ein Alkaloid oder Glykosid habe ich in den von mir benutzten Crotonextracten nicht nachweisen können.

Nach diesen chemischen Versuchen müssen wir also annehmen, dass *sich in den fraglichen Crotonextracten und mithin auch in den Crotonsamen zwei Eiweisskörper, ein Globulin und ein Albumin, die giftig sind, befinden.* Beide verhalten sich in ihren Wirkungen vollkommen auf dieselbe Weise wie das Extract, aus dem sie erhalten worden sind, nur sind sie möglicherweise von etwas ungleicher Stärke. Diese Eiweisskörper müssen wir sonach wenigstens vorläufig für die wirksamen, giftigen Bestandtheile dieser Extracte ansehen. Wie in den Abrus- und Ricinussamen finden sich also auch in den Crotonsamen giftige Eiweisskörper. Die in den Crotonsamen befindlichen kann man ja *Crotonglobulin* und *Crotonalbumin* benennen. Uebrigens dürfte es auch passend sein, analog den Benennungen *Abrin* und *Ricin*, das Wort *Crotin* als Namen einer Mischung der giftigen Crotoneiweisse anzuwenden. Ich bezeichne sonach mit dem Wort „Crotin“ z. B. die Niederschläge, welche mit Alkohol oder mit Ammoniumsulfat aus Crotonextracten erhalten werden.

Auch im Handel kann man jetzt solches Crotin erhalten. E. Merck in Darmstadt stellt nämlich, nach einer ihm von Prof. R. Kobert angegebenen Methode, ein solches Präparat dar. Bei Merck kann man übrigens auch Abrin und Ricin erhalten, die ebenfalls nach Prof. Kobert's Angaben dargestellt werden.

---

kommt am 4. Tage Dyspnöe, kann nicht länger auf den Beinen stehen und stirbt 4 Tage nach der Vergiftung. Bei der Section findet man alle Gefässe in den Därmen stark injicirt (venöse Hyperämie), im Blinddarm hie und da Blutungen, in der Cardialhälfte des Magens sind auf ein paar fast zweipfenniggrossen Flächen sowohl die Mucosa wie die Submucosa verschwunden, nur die Serosa ist noch da, an einigen anderen Stellen sind Blutungen in der Schleimhaut zu sehen und auch in den Lungen findet man einige grössere oder kleinere subpleurale Blutungen; die Leber ist dunkel und blutreich, Muskatleber. (Vergl. die Versuche an Thieren mit Crotonextract, die im Folgenden besprochen werden.)

Ein kräftig wirkendes und crotonsäurefreies, obwohl unreines Crotinpräparat bekommt man, wenn man einen Wasser- oder Kochsalzextract aus Crotonsamen, die mit Alkohol *und Aether vollständig* entölt worden sind, mit Ammoniumsulfat in Substanz fällt und den Niederschlag bei Zimmertemperatur trocknet.

b) Das Verhalten der giftigen Crotoneiweisse bei Erhitzung.

Mit einer neutralen Crotonalbuminlösung, welche auf dieselbe Weise wie die auf p. 31 besprochene erhalten worden ist, und welche eine deutliche Wirkung auf Schweine- und Kaninchenblut zeigt, werden folgende Versuche gemacht. Mehrere Proben, jede von ungefähr 6 ccm, werden in Reagenzgläschen bis zu verschiedenen Wärmegraden erhitzt und dann auf Schweine- und Kaninchenblut geprüft. Die Erhitzung geschieht auf die Weise, dass man die Reagenzgläschen in ein Wasserbad senkt, bis sie die erwünschte Temperatur erhalten haben, wonach sie sofort durch Eintauchen in recht kaltes Wasser abgekühlt werden. Die Temperatur wird mit einem empfindlichen Thermometer, welches bis auf den Boden des Reagenzgläschens gesenkt wird, bestimmt. Auf diese Weise findet man, dass bei momentaner Erhitzung der Giftlösung z. B. auf 65 ° C. die Lösung noch ihre charakteristische Wirkung auf Blut, nur unbedeutend geschwächt, beibehält und auch keine Spur von Coagulation zeigt. Noch bei Erhitzung der Lösung auf 68 ° C. coagulirt sie nicht und wirkt noch, obgleich etwas schwächer; aber *bei Erhitzung auf 69—70 ° C. tritt eine* (unvollständige) *Coagulation* ein (bei nachfolgendem Zusatz eines Tropfens Essigsäure wird die Coagulation vollständiger); die Lösung wird nun sofort abgekühlt und auf Blut geprüft: *sie hat jetzt ihre charakteristische Wirkung vollständig verloren.* Mit einer Crotonglobulinlösung (in 10 %iger Kochsalzlösung), welche auf dieselbe Weise wie die oben besprochene dargestellt ist, und welche deutlich auf Schweine- und Kaninchenblut wirkt, verfährt man ganz ebenso wie mit der Albuminlösung. *Auch jene verliert ihre Wirkung bei 69—70 ° C., sonach bei derselben Temperatur, bei welcher die Albuminlösung unwirksam wird,* coagulirt aber erst bei ca. 85 ° C.

Ein Quantum von Crotonsamen, welche vollständig entölt und dann völlig getrocknet worden sind, wird während 6 Stunden zu 98 ° C. erhitzt. Hierauf wird aus diesem Quantum ein gewöhnliches Kochsalzextract bereitet; *dieses ist ungefähr ebenso wirksam, wie ein ähnliches Extract aus einer anderen, ebenso grossen, aber nicht erhitzten Probe* von denselben entölten Samen.

Eine andere Probe dieser fettfreien Samen wird während 3 Stunden bis zu 110 ° C. erhitzt. *Diese Probe ist dann vollständig unwirksam.*

Diese Versuche erweisen also, *dass die in den Crotonsamen befindlichen giftigen Eiweisskörper sich bei Erhitzung wie Fermente verhalten,* indem sie, in Lösung erhitzt, bei einer verhältnissmässig niedrigen Temperatur, bedeutend unter 100 ° C., zerstört werden, dagegen, wenn sie in trockenem Zustande erhitzt werden, wohl eine Erhitzung von ungefähr 100 ° C. ertragen können; auch in letzterem Falle werden sie zerstört, wenn die Hitze rasch 110 ° C. erreicht.

Auch der Umstand, dass *die Albuminlösung ihre giftige Wirkung*

bei derselben Temperatur verliert, wo sie coagulirt, spricht natürlicherweise dafür, dass es hier wirklich das Albumin und nicht etwa ein anderer dabei adhärirender Körper ist, der den giftigen Stoff ausmacht. Dass die Wirkung der Globulinlösung bei derselben Temperatur wie die Albuminlösung zerstört wurde und zwar bei einer Temperatur, welche unter der Coagulationstemperatur des Globulins lag, ist ein eigenthümliches Verhalten, welches ich nicht erklären kann. Es dürfte vielleicht darauf hindeuten, dass hier nicht das Globulin selbst das giftige Princip ausmache, sondern dass es Crotonalbumin sei, welches als Verunreinigung sich auch in der Globulinlösung befinde. Die Resultate meiner Versuche, das Crotin chemisch zu analysiren, sprechen ja indessen gegen eine solche Annahme, obwohl es allerdings nicht wahrscheinlich ist, dass die von mir erhaltenen Eiweisskörper, Crotonalbumin und Crotonglobulin, chemisch *rein* sind[1]).

c) Das Verhalten der giftigen Eiweisskörper bei Digestion mit Magensaft und verdünnter Salzsäure.

I. 20 ccm eines neutralen Kochsalzcrotonextractes werden mit dem gleichen Volumen künstlich bereiteten Magensaftes, dessen Säuregehalt 0,4 % HCl ist, gemischt.

II. Als Controllprobe wird eine Mischung von 20 ccm desselben Extractes und 20 ccm 0,4 %iger HCl gemacht.

Beide Proben werden in einen Thermostaten gestellt, wo sie einige Stunden in 38 ° C. Wärme stehen bleiben. Sie werden dann neutralisirt und auf Schweine- und Kaninchenblut geprüft: *keine der Proben übt eine Crotinwirkung aus.* 15 ccm der mit Magensaft digerirten Probe werden bei einem Kaninchen subcutan eingespritzt: das Thier wird kaum krank.

Ein ähnlicher Versuch wird nun mit einem künstlichen Magensaft, dessen Gehalt an HCl 0,2 % ist, gemacht, und als Controllprobe wird dann natürlich Salzsäure von 0,2 % angewandt. Es erweist sich nun, dass auch diese Proben nach 2stündiger Digestion vollkommen unwirksam sind. Fortgesetzte Versuche zeigen, dass *sogar Salzsäure von 0,1 % im Stande ist, die Wirkung des Crotins abzuschwächen.*

Auch in alkalischen Lösungen, die nicht zu schwach alkalisch sind, wird die Wirkung des Crotins zerstört.

---

[1]) Wie ich erfahren habe, hat ein Schüler des Prof. Schmiedeberg erwiesen, dass ein Ferment, z. B. Pepsin, an einem schwerlöslichen Eiweisskörper ankleben kann, und man könne sich die Möglichkeit denken, dass im „Crotin" das Wirksame ein *eiweissfreies* Ferment wäre, das an den Crotoneiweissen anklebte. Meiner Erfahrung nach scheint dies jedoch hier nicht der Fall zu sein. Ich habe z. B. versucht, ob man aus einem Crotonextracte etwa mit $CaCl_2$ ein eiweissfreies Crotin bekommen könnte. Zu einem solchen Extracte setzte ich $CaCl_2$, so lange noch ein Niederschlag entstand. Der Niederschlag wurde, nach Filtriren, mit destillirtem Wasser gewaschen und das Waschwasser auf Eiweiss und Wirkung geprüft: *sobald es ganz eiweissfrei war, war auch die Wirkung (auf Schweineblut) zu Ende.* Der Niederschlag wird dann mit ein wenig Oxalsäurelösung behandelt; nach Filtrirung wird die Flüssigkeit auf Schweineblut geprüft: *keine Wirkung tritt ein.* Nach der Fällung mit $CaCl_2$ war das Extract fast ebenso eiweissreich und wirksam wie vorher.

Wenn man mit Alkohol ein auf die gewöhnliche Weise erhaltenes Crotonextract (Wasser- oder Kochsalzextract) fällt, den Niederschlag trocknet und dann denselben einige Stunden mit Magensaft digerirt, so wird er allmählig fast ganz vollständig gelöst und man erhält in der Lösung unter anderem einen Körper, der bei Zusatz einer geringen Menge kaustischen Ammoniaks[1]) als ein weisser, etwas flockiger Niederschlag gefällt wird und sich wieder in einer kleinen Quantität Essigsäure löst. Dieser Körper giebt nicht Eiweissreactionen, auch ist er kein Glycosid; er giebt Reaction auf Eisen, Calcium und Phosphorsäure; er wirkt nicht auf Blut und ist nicht giftig.

d) Ueber Extracte aus sehr alten Samen.

Die meisten der im Vorhergehenden besprochenen wirksamen Crotonextracte waren aus frischen Samen, wie sie im Handel vorkommen, bereitet. Doch auch alte Samen können fast ebenso wirksam wie frische sein. So z. B. erhielt ich aus Crotonsamen, welche etwa 30 Jahre im pharmakologischen Institute zu Dorpat aufbewahrt gewesen waren, ein völlig wirksames Extract.

Mitunter scheinen jedoch alte Crotonsamen vollständig unwirksam zu sein. So war in den Sammlungen des pharmakologischen Institutes zu Strassburg eine Probe von etwa 20 Jahre alten, theilweise wurmstichigen Crotonsamen vorräthig. Die Kerne dieser Samen hatten eine bräunliche Farbe und einen eigenthümlichen, etwas stechenden Geruch. Ein Theil dieser Samen wird auf die gewöhnliche Weise mit Alkohol und Aether behandelt, um alles Fett etc. zu entfernen, und nachdem der Rückstand getrocknet ist, wird aus demselben ein Kochsalzextract bereitet. Dieses Extract reagirt, wie ein gewöhnliches Crotonextract, sehr schwach sauer; es hat keinen deutlichen brennenden Geschmack. Ebenso wie Crotonextract im Allgemeinen, enthält es sowohl Albumin wie Globulin, aber offenbar nicht in so reichlicher Menge, wie ein gewöhnliches, aus frischen Samen bereitetes Kochsalzextract. Es wird sowohl auf Schweine- und Kaninchenblut, wie auf Milch[2]) und Protoplasmaströme[2]) *(Tradescantia)* geprüft: *es verhält sich in allen diesen Fällen negativ.* 10 ccm dieses Extractes werden subcutan bei einem mittelgrossen Kaninchen eingespritzt: das Thier bekommt nach einigen Tagen an den Injectionsstellen Eiterungen und später sogar etwas Nekrose, es *wird aber sonst nicht krank* und zeigt keine der sonst für Crotinvergiftung charakteristischen Erscheinungen.

Ob die in diesen unwirksamen Samen befindlichen Eiweisskörper identisch mit denjenigen in frischen, wirksamen Samen sein können, suchte ich nicht zu bestimmen. Es ist jedenfalls möglich, dass bei diesen alten Samen ein Theil des Fettes während der langen Aufbewahrungszeit zersetzt worden ist, und dass die freigewordenen fetten Säuren zerstörend auf die giftigen Eiweisskörper eingewirkt haben.

---

[1]) Aber durch kaustisches Kali kann er nicht gefällt werden.
[2]) Vergl. das Folgende.

e) Ueber die unorganischen Bestandtheile der Crotonextracte.

Um zu sehen, welches die wichtigsten Salze sind, die in einem mit Wasser aus entölten Crotonsamen bereiteten Extracte vorkommen, werden 5 ccm eines solchen Extractes bis auf vollkommene Trockenheit abgedunstet, der Rückstand wird bei mässiger Rothgluth vollständig verbrannt. Die Asche löst sich fast vollständig in destillirtem Wasser. Diese Wasserlösung hat eine deutlich alkalische Reaction. Nach Filtrirung wird auf Salze und Alkalien geprüft. Hierbei verfährt man im Allgemeinen auf dieselbe Weise, wie Stillmark bei seinen Proben auf unorganische Bestandtheile in Ricinussamen (Arbeiten des pharmakologischen Instituts zu Dorpat, III, p. 75) angewandt.

Die grösste Menge der im Crotonextracte befindlichen Salze sind offenbar ein oder mehrere *Chloride*, auch kommen *Sulfate* in ziemlich reichlicher Menge vor, sowie eine sehr geringe Quantität *Phosphate;* von *Kalk* sind Spuren vorhanden; *Kali* ist deutlich nachweisbar.

In einem mit physiologischer Kochsalzlösung bereiteten Extracte derselben Samen finden sich dieselben unorganischen Bestandtheile wie im Wasserextracte; hier ist die Menge der Chloride natürlicherweise noch grösser.

Um zu ermitteln, ob die unorganischen Bestandtheile der benutzten Crotonextracte möglicherweise eine störende Einwirkung bei Prüfung dieser Extracte auf Blut u. s. w. und auf lebende Thiere haben können, wird die Asche von 10 ccm eines Kochsalzextractes in 10 ccm Wasser gelöst, die Wasserlösung wird neutralisirt und auf Schweine- und Kaninchenblut geprüft und der Rest einem Kaninchen subcutan eingespritzt: auf Blut übt die Lösung keine Wirkung aus und bei Kaninchen konnte ich keine andere Wirkung bemerken, als eine sehr geringe Temperaturerhöhung.

III. Physiologischer Theil.

1. Die Wirkung des Crotonextractes auf Blut und dessen Bestandtheile.

a) Wirkung auf defibrinirtes Blut.

1. Wir besprechen zunächst die Versuche mit **Menschenblut.**

Versuch I. 4 ccm frischen defibrinirten Blutes, welches durch Aderlassen von einer eklamptischen Frau in Dorpat erhalten ist, werden mit 196 ccm einer 0,75 %igen NaCl-Lösung gemischt und von dieser Mischung werden 8 Proben, jede von 25 ccm der Mischung, in einem Reagenzglase aufgestellt.

Zu einer dieser Proben werden 2 ccm physiologischer NaCl-Lösung gesetzt (Controllprobe). Zu den anderen 7 Proben werden resp. 4, 2, 1, 0,5, 0,25, 0,12 und 0,06 ccm[1]) eines Kochsalzcrotonextractes gesetzt, von welchem 1 ccm ungefähr

[1]) Jede nachfolgende Probe enthält genau halb so viel von dem Crotonextracte wie die nächst vorhergehende Probe; sonach sollte man hier anstatt 0,12

0,01 g Crotin enthält[1]). Die Proben werden umgeschüttelt und dann stehen gelassen: weder sofort noch nach 3 Stunden ist eine Veränderung an irgend einer dieser 8 Proben zu sehen. Nach 12 Stunden scheinen alle Proben noch fast unverändert zu sein; die Proben mit 4 resp. 2 ccm der Giftlösung sind nur etwas dunkler (bläulich) als die Controllprobe, nehmen aber beim Umschütteln sofort dieselbe rothe Farbe an. Alle Proben werden jetzt filtrirt und gehen fast unverändert durch das Filtrum (nur die Proben mit 4 resp. 2 ccm der Giftlösung sind nach dem Filtriren unbedeutend weniger trüb und roth, d. h. unbedeutend weniger reich an rothen Blutkörperchen, als die Controllprobe). — Die Blutkörperchen sind weder zusammengeklebt noch gelöst.

Versuch 2.

I. 25 ccm einer Mischung von 196 ccm physiologischer Kochsalzlösung und 4 ccm defibrinirtem Menschenblut[2]) werden mit 5 ccm eines Kochsalzcrotonextractes (mit 0,011 g Crotin in 1 ccm) versetzt und umgeschüttelt.
II. 25 ccm derselben Mischung + 1 ccm des Extractes.
III. 25 ccm der Mischung + 5 ccm der physiologischen NaCl-Lösung.

In keiner von diesen Proben ist irgend eine Veränderung sofort bemerkbar. Nach 2 Stunden werden sie filtrirt, wobei nur die Probe I und III *unbedeutend* weniger trüb und roth als die Controllprobe werden. Die Blutkörperchen sind weder aufgelöst noch zusammengeklebt.

Versuch 3.

I. 1 ccm desselben Menschenblutes + 2 ccm desselben Crotonextractes wie im Versuche 1.
II. 1 ccm desselben Blutes + 2 ccm physiologischer NaCl-Lösung.

In II ist keine Veränderung zu sehen, weder sofort noch nach mehreren Stunden; die Probe I ist wenigstens nach einigen Stunden dunkler als die Controllprobe (II), und unter dem Mikroskop erweisen sich die Blutkörperchen verändert: sie sind mehr oder weniger unregelmässig und zackig, während sie in der Controllprobe noch nicht verändert sind. Ein Zusammenkleben ist nirgends erfolgt.

Versuch 4. Ein Tropfen Menschenblut, der durch Einstechen in die Haut soeben erhalten und noch nicht geronnen ist, wird auf einen Objectträger gebracht und mit etwas physiologischer Kochsalzlösung verdünnt. Neben dem Bluttropfen wird ein Tropfen Kochsalzcrotonextract placirt, und nachdem das Glas unter das Mikroskop gebracht worden ist, bringt man mittelst eines Glasstabes die Tropfen in Berührung mit einander, während man im Mikroskope beobachtet: sobald die Giftlösung mit dem Blut in Berührung kommt, fangen die Blutkörperchen fast sofort an, unregelmässige Formen anzunehmen, und werden schliesslich in kugelrunde und in zackige Körperchen verwandelt, zeigen aber keine Tendenz zusammenzukleben. Dieselbe Erscheinung tritt ein, wenn man dafür defibrinirtes Menschenblut anwendet.

---

und 0,06 ccm 0,125 und 0,0625 ccm schreiben. Der Unterschied ist indessen so unbedeutend, dass man unbedenklich die letzten Decimalstellen weglassen kann. Ueberall im Folgenden, wo ich über 0,12, 0,06, 0,03 oder 0,15 ccm des Extractes spreche, herrscht dasselbe Verhältniss. Genau genommen sollte es heissen 0,125, 0,0625, 0,03125 oder 0,015625 ccm.

Wenn man z. B. zu 2 Blutproben 0,25 resp. 0,125 ccm Kochsalzextract zusetzen will, kann dies selbstverständlich auf die Weise geschehen, dass man zuerst 0,5 g des Extractes mit 0,5 ccm physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und genau die Hälfte davon zu der einen, den Rest des verdünnten Extractes wieder mit 0,5 ccm physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und dann die Hälfte davon zu der anderen Probe setzt.

[1]) Die *ungefähre* Crotinmenge in den Crotonextracten habe ich in der Regel dadurch bestimmt, dass 1 ccm des Extractes auf dem Dampfbade verdunstet, bei 100° C. zum constanten Gewicht getrocknet, gewogen und vollständig verascht wird, wonach die Hälfte der gefundenen Menge organischer Substanz als Crotin berechnet wird. Ich fand nämlich, dass fast immer *ungefähr* die Hälfte der organischen Substanz der Extracte nicht dialysirbare Stoffe, vermuthlich grösstentheils giftige Eiweisskörper, waren.

[2]) Von der oben erwähnten Frau eine Woche später erhalten.

Bei der Controllprobe, wo anstatt des Crotonextractes physiologische Kochsalzlösung benutzt wird, tritt keine Wirkung ein.

Die Unwirksamkeit des Crotins auf Menschenblut ist somit erwiesen.

2. Wir kommen zu den Versuchen mit **Hundeblut.**

Versuch 5. Mit einer Mischung von 2 ccm frischen Hundeblutes[1]) und 98 ccm 0,75 %iger NaCl-Lösung werden folgende Versuche angestellt:

I. 25 ccm der Mischung + 4 ccm physiologischer NaCl-Lösung.
II. 25 ccm der Mischung + 4 ccm eines Kochsalzcrotonextractes, von welchem 1 ccm 0,014 g Crotin enthält.
III. 25 ccm der Mischung + 1 ccm desselben Extractes.

In keiner dieser Proben entstehen Klümpchen, ebenso wenig werden Blutkörperchen aufgelöst. Beim Filtriren (nach einer Stunde) gehen alle Proben unverändert durch das Filtrum.

Versuch 6. Eine andere, ganz ähnliche Mischung von physiologischer NaCl-Lösung und frischem Hundeblut[2]) wird zu folgenden Versuchen angewandt.

I. 25 ccm der Mischung + 2 ccm eines Kochsalzcrotonextractes, von welchem 1 ccm 0,01 g Crotin enthält.
II. 25 ccm der Mischung + 0,5 ccm derselben Giftlösung.
III. 25 ccm der Mischung + 2 ccm physiologischer NaCl-Lösung.

In keiner der Proben eine Wirkung, weder sofort, noch nach mehreren Stunden.

Versuch 7. Mit einem Tropfen verdünnten, defibrinirten Hundeblutes wird ein Versuch auf dieselbe Weise wie bei Versuch 4 gemacht: bei den Blutkörperchen kann man keine Veränderung sehen.

Das Crotin scheint also auf Hundeblut gar keine Wirkung zu haben.

3. Ich lasse die Versuche mit **Katzenblut** folgen.

Versuch 8. 2 ccm frisches Katzenblut + 98 ccm physiologischer NaCl-Lösung. Mit dieser Mischung werden folgende Proben angestellt.

I. 25 ccm der Mischung + 2 ccm eines Kochsalzcrotonextractes, von welchem 1 ccm 0,012 g Crotin enthält.
II. 25 ccm der Mischung + 1 ccm desselben Extractes.
III. 25 ccm der Mischung + 2 ccm physiologischer NaCl-Lösung.

In keiner Probe sieht man sofort eine Wirkung. Nach einer Stunde keine Veränderung in II und III. In I ist ein sehr kleiner Theil der Blutkörperchen oder wenigstens ein kleiner Theil des Hämoglobins aufgelöst.

Versuch 9. Eine Mischung von 9,8 ccm physiologischer NaCl-Lösung und 0,2 ccm Katzenblut wird mit 0,5 ccm der im vorigen Versuche benutzten Crotinlösung versetzt: noch nach mehreren Stunden keine sichtbare Wirkung.

Versuch 10. 5 ccm nicht verdünntes Blut + 2 ccm der soeben erwähnten Giftlösung: keine deutliche Wirkung, keine Klümpchen, ganz wie in einer Controllprobe (von 5 ccm Blut und 2 ccm physiologischer NaCl-Lösung).

Die Versuche 8—10 zeigen, dass ein Crotonextract keine andere Wirkung auf verdünntes defibrinirtes Katzenblut ausübt, als dass es, in grosser Menge zugesetzt, einen sehr kleinen Theil der rothen Blutkörperchen zur Auflösung bringt. Ob das Gift einigermassen auflösend

---

[1]) Von einem geschlachteten Hunde, der mit Crotin vergiftet worden war.
[2]) Von einem Hunde, der kein Crotin bekommen hatte.

auf die Blutkörperchen in nicht verdünntem Blut wirkt, konnte ich nicht sicher feststellen.

4. Wir kommen zu den Versuchen mit **Kalbsblut** und mit **Rinderblut.**

Versuch 11. 147 ccm physiologischer NaCl-Lösung + 3 ccm frisches Kalbsblut von einem Dorpater Kalbe. Mit dieser Mischung werden folgende Proben gemacht.

I. 25 ccm der Mischung + 2 ccm eines Kochsalzcrotonextractes, der in 1 ccm 0,014 g Crotin enthält.
II. 25 ccm der Mischung + 1 ccm des Extractes.
III. 25 " " " + 0,5 " " "
IV. 25 " " " + 0,25 " " "
V. 25 " " " + 0,12 " " "
VI. 25 " " " + 2 " physiologischer NaCl-Lösung.

Schon nach einigen Minuten sieht man in I und II deutliche Klümpchen, die ganz dieselben Eigenschaften und Verhältnisse zeigen, wie diejenigen, die ich weiter unten bei Schafsblut näher beschreiben will. 3 Stunden nachher werden alle Proben umgeschüttelt und filtrirt: *I und II liefern ganz klare und farblose Filtrate,* III ein etwas trübes, IV ein noch trüberes und etwas rothes (von durchgegangenen rothen Blutkörperchen), doch bei weitem nicht so trüb und roth wie die Controllprobe (VI); die Probe V giebt ein Filtrat, welches *fast*, nicht ganz, so trüb und roth ist, wie die Controllprobe.

Dieselben Versuche wurden auch mit Blut von älteren Rindern gemacht und dabei wurden ganz dieselben Resultate erhalten. Das Crotin wirkt also, wie aus diesen Versuchen hervorgeht, qualitativ auf Rinderblut ganz ebenso wie Schafsblut und Schweineblut, nur viel schwächer. Die zusammenklebende Wirkung ist noch vollständig ausgeprägt bei der Verdünnung 1 g Crotin : 1786 ccm Blutmischung, aber schon bei der Verdünnung 1 : 3275 gehen einige Blutkörperchen durch das Filtrum, und bei Verdünnung 1 : 14288 verhält sich die Probe *fast* so wie die Probe ohne Gift, doch ist noch eine schwache Wirkung bemerkbar.

Versuch 12. 1 ccm Rinderblut von einem erwachsenen Rinde aus Upsala + 49 ccm physiologischer Kochsalzlösung. Mit dieser Mischung werden folgende Proben gemacht.

I. 10 ccm der Blutmischung + 1 ccm eines Kochsalzcrotonextractes, der in 1 ccm ungefähr 0,012 g Crotin enthält.
II. 10 ccm der Blutmischung + 0,5 ccm des Extractes.
III. 10 " " " + 0,25 " " "
IV. 10 " " " + 0,12 " " "
V. 10 " " " + 1 " physiologischer Kochsalzlösung.

Nach einigen Minuten sieht man in I kleine, deutliche Klümpchen, nach 10 Minuten in II. Nach 7 Stunden sind die Klümpchen zu Boden gesunken und bilden einen Bodensatz von dem gewöhnlichen Aussehen wie oben; in III und IV ist dies weniger deutlich, diese Proben haben beinahe dasselbe Aussehen, wie die Controllprobe. Die Proben werden umgeschüttelt und filtrirt: von I und II wird ein vollkommen klares Filtrat, von III und IV unbedeutend trübe erhalten. (Auch die Controllprobe ist hier nach dem Filtriren nicht völlig so reich an Blutkörperchen wie vorher.)

Hier tritt also vollständige Wirkung ein bei der Verdünnung 1 : 1666, aber schon bei der Verdünnung 1 : 3332 gehen einige Blutkörperchen durch das Filter; eine schwache Wirkung ist jedoch noch bei der Verdünnung 1 : 13328 bemerkbar.

bei VI und VII, mit Ausnahme davon, dass das Filtrat merklich, doch sehr wenig, trüb ist.

10 ccm derselben Mischung + 1 ccm Ricinusextract: wie bei VI und VII.

IX. 10 ccm Mischung von Concentration 1 : 256 + 1 ccm Crotonextract: erst nach mehreren Minuten sind sehr kleine, undeutliche Klümpchen zu sehen und beim Filtriren 5 Stunden später ist das Filtrat merkbar trüb, doch sehr wenig.

10 ccm derselben Mischung + 1 ccm Ricinusextract: ungefähr wie bei der Crotinprobe; auch hier bekommt man ein Filtrat, das etwas trüb ist.

Auf unverdünntes Schafsblut wirkt also Crotin, wie diese Versuche zeigen, augenblicklich klümpchenbildend, d. h. zusammenklebend, Ricin dagegen gar nicht (nur wird das Blut allmählig venös). Erst wenn das Blut mit dem achtfachen seines Volumens an physiologischer NaCl-Lösung verdünnt, also nur noch 12,5 %ig ist, kann auch das Ricin auf dasselbe eine deutliche, wenngleich offenbar unvollständige, zusammenklebende Wirkung ausüben. Erst bei der Verdünnung 1 : 32, d. h. bei nur noch 3 %igem Blute, kann auch das Ricin seine Wirkung vollständig ausüben. Bei der Verdünnung 1 : 256, also bei 0,4 %igem Blute, geben weder Crotin noch Ricin ein ganz klares Filtrat. Schon bei der Concentration von 1 Blut : 128 physiologischer Kochsalzlösung gab das Crotin ein nicht *ganz* klares Filtrat. Dieses Verhältniss zeigt wiederum, dass man bei Untersuchung des defibrinirten Schafsblutes mit Ricin und Crotin am besten eine Blutkochsalzmischung von 1—3 % Blut anwenden kann, weil dann die stärkste Zusammenklebung eintritt. Auch bei anderen Blutarten scheint dieser Verdünnungsgrad im Allgemeinen der angemessenste zu sein, und zwar sowohl bei Prüfung mit Crotin wie mit Ricin.

6. Versuche mit **Schweineblut.**

Versuch 16. 245 ccm physiologischer NaCl Lösung + 5 ccm frisches defibrinirtes Blut von einem Schweinchen, das nicht vergiftet worden ist. Mit dieser Mischung werden folgende Versuche angestellt.

I. 25 ccm der Mischung + 2 ccm eines Kochsalzcrotonextractes, von welchem 1 ccm 0,01 g Crotin enthält.

II.	25	ccm	der Mischung	+ 1	ccm	desselben	Extractes.
III.	25	„	„ „	+ 0,5	„	„	„
IV.	25	„	„ „	+ 0,25	„	„	„
V.	25	„	„ „	+ 0,12	„	„	„
VI.	25	„	„ „	+ 0,06	„	„	„
VII.	25	„	„ „	+ 0,03	„	„	„
VIII.	25	„	„ „	+ 0,015	„	„	„
IX.	25	„	„ „	+ 1	„	physiologischer	NaCl-Lösung.

Fast sofort sind in den Proben I—III Klümpchen bemerklich, in den übrigen später und nicht so deutlich. Nach einer Stunde werden die Proben umgeschüttelt und filtrirt. Dabei liefern die Proben *I—VI ganz klare und farblose Filtrate,* bei VII ist das Filtrat etwas trüb und röthlich (von Blutkörperchen), bei VIII sehr trüb und roth, *doch nicht ganz so trüb wie bei der Controlle* (IX).

Das Crotonextract wirkt also auf Schweineblut in derselben Weise wie auf Schafsblut, d. h. es klebt die Blutkörperchen zusammen, und zwar noch stärker als bei dem letzterwähnten: *noch bei der Verdünnung 1 g Crotin : 40000 ccm Mischung ist die Zusammenklebung eine vollständige*, und noch bei der Verdünnung 1 : 160000 ist eine Wirkung bemerkbar.

Versuch 17. 196 ccm physiologischer NaCl-Lösung + 4 ccm frisches Blut von einem Schweinchen, das dreimal mit Crotin vergiftet und dann geschlachtet

worden war (siehe das Folgende). Mit dieser Mischung werden folgende 8 Proben gemacht.

I. 25 ccm der Mischung + 1 ccm eines Kochsalzcrotonextractes, der in 1 ccm 0,012 g Crotin enthält.
II. 25 ccm der Mischung + 0,5 ccm des Crotonextractes.
III. 25 „ „ „ + 0,25 „ „ „
IV. 25 „ „ „ + 0,12 „ „ „
V. 25 „ „ „ + 0,06 „ „ „
VI. 25 „ „ „ + 0,03 „ „ „
VII. 25 „ „ „ + 0,015 „ „ „
VIII. 25 „ „ „ + 1 „ physiologischer NaCl-Lösung.

Nach 2 Stunden werden alle Proben umgeschüttelt und filtrirt: nur die Probe I liefert ein *fast* klares Filtrat, bei *II—VI sind die Filtrate in steigendem Grade trüb und roth* (von durchgegangenen Blutkörperchen), bei VII ganz gleich dem der Controllprobe (VIII).

Bei diesem Versuche bekam ich also in keiner einzigen Probe ein ganz klares Filtrat, *schon bei der Concentration 1 : 4166 war das Filtrat ganz trüb* und so auch bei den folgenden, und bei der Verdünnung 1 : 138 889 war hier keine Spur von Wirkung mehr zu sehen. — Vergleicht man diesen Versuch mit dem vorigen, findet man also eine bemerkenswerthe Verschiedenheit, indem bei dem vorigen Versuche die Zusammenklebung noch bei der Concentration 1 : 41 666 vollständig war, während in diesem Versuche schon bei der Concentration 1 : 4166 das Filtrat von durchgegangenen rothen Blutkörperchen deutlich trüb war.

Wie vorher angegeben ist, stammte das Blut, das in diesem Versuche benutzt wurde, von einem Schweinchen, das mehrmals Crotin bekommen hatte und dagegen möglicherweise schon theilweise immunisirt worden war. Es ist wohl möglich, dass *die geschwächte Wirkung des Crotins in diesem Falle gerade mit Immunisirung zusammenhängt.* Diese Frage verdient, genauer untersucht zu werden. Es wäre denkbar, dass es gerade so, wie es eine Immunisirung gegen Abrin und Ricin giebt, so auch eine gegen Crotin künstlich herbeigeführt werden kann.

Versuch 18.

I. 10 ccm desselben Blutes + 1 ccm desselben Crotonextractes wie im vorigen Versuche.
II. 10 ccm des Blutes + 1 ccm eines Ricinusextractes, der in 1 ccm 0,011 g organische Substanz enthält.
III. 10 ccm des Blutes + 1 ccm physiologischer NaCl-Lösung.

In I und II treten augenblicklich grössere und kleinere Klümpchen ein.

Auf unverdünntes Schweineblut wirken also sowohl Crotin wie Ricin augenblicklich zusammenklebend, im Gegensatz zu Schafsblut.

Versuch 19. Ein Tropfen einer 3%igen Schweineblutmischung wird auf einen Objectträger gebracht und neben demselben wird ein Tropfen Kochsalzcrotonextract placirt; nachdem man das Glas unter das Mikroskop gestellt, bringt man, während man im Mikroskope beobachtet, die Tropfen in Berührung mit einander: sobald die Giftlösung mit dem Blute in Berührung kommt, tritt augenblicklich eine deutliche Wirkung ein: *die Blutkörperchen kleben zusammen oder die meisten schmelzen vollständig in grössere oder kleinere, unregelmässig geformte Klumpen und Massen zusammen;* so können z. B. drei nahe an einander liegende Blutkörperchen vollständig zu einem runden oder unregelmässig geformten Körper zusammenschmelzen.

Dass die in diesem und anderen derartigen Versuchen sich bildenden Klumpen klebrig sind, kann man bisweilen deutlich wahrnehmen.

Wenn die Tropfen sich mit einander mischen, entstehen leicht Strömungen in der Flüssigkeit; dabei kann man mitunter beobachten, wie ein soeben gebildeter Klumpen, der mit seinem unteren Theil am Glase haftet, zu einer keulenförmigen Masse ausgezogen wird. Die Farbe der Blutkörperchen scheint sich nicht zu verändern; sie ist bei makroskopischer Betrachtung intensiv roth und bleibt so.

7. Versuche mit **Kaninchenblut.** Dieselben beziehen sich theils auf Dorpater, theils auf Upsalaische Kaninchen.

Versuch 20. 2 ccm Kaninchenblut + 98 ccm physiologischer Kochsalzlösung. Davon:

I. 10 ccm dieser Mischung + 1 ccm eines Kochsalzcrotonextractes, der in 1 ccm ungefähr 0,012 g Crotin enthält.
II. 10 ccm derselben Mischung + 0,5 ccm des Extractes.
III. 10 " " " + 0,25 " " "
IV. 10 " " " + 0,12 " " "
V. 10 " " " + 1 " physiologischer Kochsalzlösung.

Ein Zusammenkleben der Blutkörperchen tritt nicht ein. Aber schon nach 5 Minuten ist in I ein Theil der rothen Blutkörperchen aufgelöst; nach 10 Minuten ist der grösste Theil aufgelöst, so dass die Probe beinahe ganz klar ist; auch in II—IV ist nunmehr ein Theil der Blutkörperchen aufgelöst (am wenigsten in IV). Nach Verlauf von noch 10 Minuten ist die Auflösung der Blutkörperchen in den mit Crotonextract versetzten Proben so weit vorgeschritten, dass I jetzt vollständig klar ist und auch die Uebrigen klarer als vorher sind. Nach 4 Stunden sind die Blutkörperchen in II und III vollständig gelöst, in IV der grösste Theil, und nach 7 Stunden sind sie auch in IV vollständig aufgelöst. Die Probe I ist nun ganz rothblau (venös) und ergiebt Hämoglobinspectrum, in II scheint sich nur in dem unteren Theile der Flüssigkeit ein Theil des Oxyhämoglobins in Hämoglobin verwandelt zu haben. Die Controllprobe ist noch unverändert.

Versuch 21. Mit derselben Blutmischung wie in Versuch 20 werden folgende Proben gemacht.

I. 10 ccm der Blutmischung + 0,06 ccm des bei Versuch 20 angewandten Extractes.
II. 10 ccm der Blutmischung + 0,03 ccm des Extractes.
III. 10 " " " + 0,015 " " "
IV. 10 " " " + 0,0078 " " "
V. 10 " " " + 1 " physiologischer Kochsalzlösung.

Nach 10 Minuten hat sich in I ein Theil der Blutkörperchen gelöst und nach 3 Stunden sind sie in dieser Probe zum grössten Theil gelöst; auch in II und III ist jetzt ein Theil gelöst, nur in IV, ebenso wie in der Controllprobe, tritt keine Veränderung ein.

In defibrinirtem Kaninchenblut können also die Blutkörperchen fast vollständig aufgelöst werden in einer Flüssigkeit, die auf 13328 ccm nur 1 g Gift enthält, und eine bemerkbare Wirkung kann noch bei der Verdünnung 1 : 53312 eintreten.

Versuch 22.

I. 1 ccm Blut + 1 ccm eines Kochsalzcrotonextractes, welcher in 1 ccm ungefähr 0,008 g Crotin enthält.
II. 1 ccm desselben Blutes + 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung.

Nach mehreren Minuten ist keine Veränderung bemerkbar. Nach einer Stunde ist die Farbe in der Probe I bläulich und viel dunkler als in der Controllprobe, und ein kleinerer Theil der Blutkörperchen scheint gelöst zu sein. Nach 15 Stunden ist I noch dunkler und viel weniger undurchsichtig, weniger trüb als die Controllprobe, offenbar deswegen, weil ein Theil der Blutkörperchen aufgelöst und das Oxyhämoglobin theilweise in Hämoglobin verwandelt worden ist.

Wie aus den Versuchen 20—22 erhellt, hat das Crotin eine deutliche Einwirkung auf defibrinirtes Kaninchenblut, aber eine ganz

andere als z. B. auf Schafsblut. Während es die rothen Blutkörperchen des Schweinchens zusammenklebt oder zusammenschmilzt, *löst es dagegen diejenigen des Kaninchens auf.* Und *zugleich verwandelt es allmählig das Oxyhämoglobin in Hämoglobin.*

Die Versuche 20 und 21 sind in Upsala gemacht. Merkwürdig genug war das Blut von Kaninchen, die in Strassburg untersucht wurden, viel weniger empfindlich für die Einwirkung des Crotins, als Blut von Kaninchen in Upsala. An diesen beiden Orten machte ich Versuche mit vollkommen gleich bereiteten Extracten *aus denselben Samen,* und diese Extracte wirkten immer viel schwächer und später auf Kaninchenblut in Strassburg als in Upsala. Auch bei Versuchen an lebenden Thieren zeigte es sich, dass das Gift bei Kaninchen in Upsala nicht selten Auflösung von Blutkörperchen und Methämoglobinbildung verursachte (siehe das Folgende), während bei solchen Vergiftungen, die in Strassburg gemacht wurden, dies niemals der Fall war. Auch auf Kaninchenblut, welches in Dorpat erhalten wurde, wirkte das Crotin verhältnissmässig kräftig, doch offenbar weniger stark, als bei ähnlichen Versuchen in Upsala. Für diese eigenthümliche Thatsache kann ich keine Erklärung geben. Wie der folgende Versuch zeigt, wirkt Crotin nicht auf Blut, welches alkalischer gemacht worden ist als normales Blut. Es wäre daher denkbar, dass möglicherweise die Kaninchen in Strassburg stärker alkalisches Blut als diejenigen in Upsala haben.

Versuch 23.

I. Zu 10 ccm 3 %iger Kaninchenblutmischung wird 0,5 ccm neutralen Kochsalzcrotonextractes gesetzt.

II. 10 ccm derselben Mischung werden durch Zusatz von ein paar Tropfen Sodalösung etwas mehr alkalisch gemacht, ohne dass im Uebrigen eine sichtbare Veränderung eintritt; dann werden 0,5 ccm desselben Extractes zugesetzt.

III. 10 ccm derselben Mischung werden mit einer Spur Essigsäure weniger alkalisch gemacht, wonach 0,5 ccm des Crotonextractes hinzugesetzt wird.

In I und III tritt allmählig eine Auflösung der rothen Blutkörperchen ein, *in II dagegen tritt keine Veränderung ein, nicht einmal nach 24 Stunden.*

Versuch 24. Bei einem derartigen Versuche mit Schweineblut kann keine deutliche Ungleichheit bei ungleicher Alkalescenz wahrgenommen werden.

8. Versuche mit **Meerschweinchenblut.**

Versuch 25. 196 ccm physiologischer NaCl-Lösung + 4 ccm frisches Blut. Von dieser Mischung werden 5 Proben aufgestellt, jede von 25 ccm. Zu einer von diesen werden 2 ccm physiologischer NaCl-Lösung gesetzt, zu den anderen resp. 4, 2, 1, 0,5 und 0,25 ccm eines Crotonextractes, von welchem 1 ccm 0,009 g Crotin enthält.

Keine deutliche Veränderung.

Auf Meerschweinchenblut scheint das Crotin also keine deutliche Wirkung zu haben.

9. Versuche mit **Rattenblut.**

Versuch 26. 99 ccm physiologischer NaCl-Lösung + 1 ccm frisches Blut einer weissen Ratte.

I. 25 ccm dieser Mischung + 2 ccm des bei Versuch 25 benutzten Crotonextractes.

II. 25 ccm der Mischung + 1 ccm des Extractes.

III. 25 ccm der Mischung + 2 ccm physiologischer NaCl-Lösung.

Keine Veränderung, weder sofort noch nach einigen Stunden.

a auf Rattenblut scheint das Crotin mithin keine Wirkung

Versuche mit **Hühnerblut.**

such 27.

;5 ccm einer 2⁰/₀igen Blutkochsalzmischung + 4 ccm eines Kochsalz-
:rotonextractes, der in 1 ccm 0,013 g Crotin enthält.
25 ccm der Mischung + 1 ccm des Extractes.
25 ccm der Mischung + 4 ccm physiologischer NaCl-Lösung.
.eine Wirkung.

'ersuch 28.

10 ccm Blut + 1 ccm des im Versuch 27 benutzten Extractes.
. 10 ccm Blut + 1 ccm eines Ricinusextractes, der in 1 ccm 0,01 g Ricin enthält.
I. 10 ccm Blut + 1 ccm physiologischer NaCl-Lösung.
Keine Wirkung.

Versuch 29.

I. 18 ccm einer 2⁰/₀igen Blutkochsalzmischung + 1 ccm desselben Crotonextractes wie in Versuch 28.
II. 18 ccm dieser Mischung + 1 ccm desselben Ricinusextractes wie in Versuch 28.
III. Controllprobe.
In II treten sofort Klümpchen ein, in I keine Wirkung.

Versuch 30. 4 ccm der Mischung + 1 ccm der Crotinlösung: keine Wirkung.

Die Versuche 27—30 erweisen, dass Crotin auf Hühnerblut keine ichtbare Einwirkung hat, dass Ricin dagegen auf verdünntes defibrinirtes Hühnerblut wirkt, *aber nicht auf unverdünntes,* also ganz wie bei Schafsblut.

11. Versuche mit **Taubenblut.**

Versuch 31. 98 ccm physiologischer NaCl-Lösung + 2 ccm frisches Blut.
I. 25 ccm der Mischung + 2 ccm eines Crotinextractes, der in 1 ccm 0,011 g Crotin enthält.
II. 25 ccm der Mischung + 0,5 ccm des Extractes.
III. 25 ccm + 2 ccm physiologischer NaCl-Lösung.
Keine merkbare Veränderung.

12. Versuche mit **Gänseblut.**

Bei ähnlichen Versuchen mit defibrinirtem Blute einer Gans tritt keine sichtbare Crotinwirkung ein.

Auf Gänse- und Taubenblut ist also Crotin ohne Einwirkung.

13. Versuche mit **Fischblut.**

Versuch 32. 98 ccm physiologischer NaCl-Lösung + 2 ccm frisches Blut eines Hechtes.
I. 12 ccm dieser Mischung + 2 ccm eines Kochsalzcrotonextractes, der in 1 ccm 0,014 g Crotin enthält.
II. 12 ccm dieser Mischung + 1 ccm des Extractes.
III. 12 " " " + 0,5 " " "
IV. 12 " " " + 0,25 " " "
V. 12 " " " + 0,12 " " "
VI. 12 " " " + 0,06 " " "
VII. 12 " " " + 2 " physiologischer NaCl-Lösung.

Nach 10 Minuten sieht man in I deutliche, aus sehr fest zusammengeklebten Blutkörperchen bestehende Klümpchen, die schon theilweise zu Boden des Re-

agenzgläschens gesunken sind; so auch in II und III, nur etwas später. Nach 4 Stunden werden alle Proben umgeschüttelt und filtrirt: I—III liefern vollständig klare und ganz farblose Filtrate, IV ein *fast* ganz klares, V ein etwas trübes; bei VI ist das Filtrat dem der Controllprobe ganz gleich.

Das Crotin wirkt also auf die Blutkörperchen des Fischblutes zusammenklebend, und zwar beinahe vollständig noch bei der Verdünnung 1 : 3428, theilweise sogar noch bei der Verdünnung 1 : 6856.

Versuch 33. 0,33 ccm desselben Blutes + 2 Tropfen desselben Extractes wie im vorigen Versuche: deutliche Klümpchen treten sofort ein.

14. Versuche mit **Froschblut.**

Versuch 34. 25 ccm physiologischer NaCl-Lösung + 0,5 ccm frisches Froschblut, von *Rana esculenta.* Davon:

I. 12 ccm + 1 ccm desselben Crotonextractes wie im vorigen Versuche.
II. 12 ccm + 1 ccm physiologischer NaCl-Lösung.

In I fast sofort deutliche Klümpchen, die mikroskopisch als aus zusammengeklebten Blutkörperchen bestehend sich erweisen. (Die Conturen dieser Blutkörperchen kann man jedoch noch deutlich unterscheiden.) Die Klümpchen sinken allmählig auf den Boden des Gläschens. In II keine Klümpchen. Beim Filtriren 4 Stunden nachher bekommt man von I ein ganz klares und farbloses Filtrat. Auch die Controllprobe II ist nach dem Filtriren klarer (weniger reich an Blutkörperchen) als vorher, doch bei Weitem nicht ganz klar. Dass auch in der Controllprobe ein Theil der rothen, nicht zusammengeklebten Blutkörperchen auf dem Filtrum bleibt, rührt natürlicherweise davon her, dass bei Froschblut die rothen Blutkörperchen verhältnissmässig gross sind.

Man sieht also (Versuche 32—34), dass auch bei den untersuchten kaltblütigen Thieren (Hecht und Rana esculenta) die Blutkörperchen von Crotin zusammengeklebt werden.

Wenn wir die Resultate, welche bei den Versuchen an defibrinirtem Blute von den verschiedenen Thierarten erhalten wurden, vergleichen, so sehen wir, dass das Crotin auf mehrere (defibrinirte) Blutarten keine sichtbare Einwirkung hat, während es auf einige andere eine sehr interessante Wirkung ausübt. Soviel man aus den hier gemachten Versuchen schliessen darf, übt das betreffende Gift *keine Einwirkung auf defibrinirtes Blut von Hunden, Meerschweinchen, Ratten, Hühnern, Gänsen* und *Tauben aus.* Bei defibrinirtem *Katzenblut* kann ein sehr kleiner Theil der rothen Blutkörperchen aufgelöst werden, wenn man die Giftlösung in grosser Menge zusetzt. (Vielleicht kann dies auch mit einer oder der anderen der vorher erwähnten Blutarten in geringem Grade der Fall sein.)

Auf *Menschenblut* hat das Gift nur dann, wenn es mit demselben in grösserer Menge vermischt wird, eine allenfalls wahrzunehmende, wenn auch weniger auffallende Wirkung, indem *die rothen Blutkörperchen ihre normale Form verlieren, und das Blut früher venös als bei Abwesenheit des Giftes wird;* es kann aber leicht wieder arterialisirt werden.

Auf defibrinirtes *Kaninchenblut* übt das Crotin eine zweifache Wirkung aus. *Es löst die rothen Blutkörperchen desselben mehr oder weniger vollständig und dann verwandelt es auch Oxyhämoglobin in (reducirtes) Hämoglobin.*

Eine ganz andere Einwirkung hat das Crotin auf defibrinirtes Blut von *Rindern, Schafen* und *Schweinen* sowie auch von *Hechten* (vielleicht auch anderen Fischen) und *Fröschen.* Bei diesen *erzeugt*

es ein Zusammenkleben[1]) *oder ein Zusammenschmelzen der rothen Blutkörperchen* in kleine abgerundete, unregelmässige Klumpen, welche dann in Blut, das mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt worden ist, allmählig auf den Boden des Gefässes sinken. Auf Oxyhämoglobin dieser defibrinirten Blutarten scheint es dagegen keine directe Einwirkung auszuüben. Der Farbstoff findet sich unverändert in den neugebildeten Blutklumpen vor. Schon hieraus wird es wahrscheinlich, dass die Wirkung des Giftes auf diese Blutarten von einer directen Einwirkung auf die Stromata der Blutkörperchen abhängt.

Bald werden wir weiter sehen, dass es sich so verhalten muss.

Ich habe auch mit **Ricin** mehrere vergleichende Versuche gemacht. Ebenso wie Stillmark habe ich gefunden, dass dieses Gift bei allen möglichen (defibrinirten) Blutarten die Blutkörperchen zusammenzukleben scheint, und zwar bei Schafsblut ungefähr so stark wie Crotin, bei Rinder- und Schweineblut dagegen stärker. Bemerkenswerth ist die ungleiche Stärke der Ricinwirkung bei verschiedenen Blutarten. Am schwächsten wirkt es auf Schafsblut, am stärksten auf Tauben- und Meerschweinchenblut. Bei 2%igen Blutkochsalzmischungen waren die Wirkungsgrade des Ricins ungefähr die folgenden:

	Vollständige Wirkung	Grenze der Wirkung
Bei Schafsblut	1 : 4000	1 : 10000
„ Hühnerblut	1 : 10000	1 : 50000
„ Hundeblut	1 : 20000	1 : 80000
„ Menschenblut	1 : 25000	1 : 90000
„ Katzenblut	1 : 40000	1 : 100900
„ Kaninchenblut	1 : 40000	1 : 160000
„ Schweineblut	1 : 80000	1 : 320000
„ Taubenblut	1 : 160000	1 : 400000
„ Meerschweinchenblut	1 : 160000	1 : 600000

Ganz colossal stark ist somit die Wirkung des Ricins z. B. auf die Blutkörperchen des Meerschweinchens. Vergleichende Studien über die Giftigkeit des Ricins bei verschiedenen Thierarten habe ich nicht gemacht. Ich will nur daran erinnern, dass Ehrlich angiebt, dass das Ricin bei verschiedenen Thierarten sehr ungleich giftig ist. Am stärksten wirke es auf Meerschweinchen. Mit 1 g Ricin könne man 1½ Millionen Meerschweinchen tödten. Diese hochgradige Empfindlichkeit der Meerschweinchen gegen das Ricin findet in meinen Versuchen ihre Erklärung.

Ueber die Wirkungen des **Abrins** habe ich, ebensowenig wie über die des Ricins, vollständige Untersuchungen gemacht. Auch das Abrin scheint bei allen möglichen (verdünnten) defibrinirten Blutsorten die Blutkörperchen zusammenzukleben, aber offenbar in verschiedenem Grade bei verschiedenen Blutsorten. Vergleicht man das, was oben über die Wirkungsintensität des Ricins mitgetheilt ist, mit den Angaben

[1]) Es ist nicht unwahrscheinlich, dass in den von mir benutzten Crotonextracten geringe Mengen von Gummi vorhanden gewesen sein können. Dass indessen diese etwa anwesenden kleinen Gummiquantitäten von keinem Einfluss auf die Wirkung des Crotins gewesen sind, ist aus mehreren Gründen klar. So z. B. kann eine Gummilösung eine solche Wirkung, wie die im Versuche 19 besprochene, niemals hervorrufen.

Hellin's[1]), so geht hervor, dass dieselbe Blutart, auf die das Ricin etwa sehr stark einwirkt, von Abrin verhältnissmässig schwach beeinflusst werden kann, und umgekehrt. So z. B. wirkt das Abrin wohl am empfindlichsten auf Hundeblut, weniger stark auf Kaninchenblut. Schon dies spricht ja entschieden dafür, dass Abrin und Ricin, trotz der Aehnlichkeiten in ihrer Wirkungsart, nicht identisch sein können.

In den Samen von *Jatropha Curcas L.* hat ein anderer Schüler Kobert's, Siegel, ein Toxalbumin, **Curcin** genannt, nachgewiesen. Nach Siegel[2]) besitzt das Curcin nicht die Fähigkeit, Blutkörperchen zusammenzukleben. Ich kann diese Angabe Siegel's bestätigen, wenigstens was die Wirkung auf defibrinirtes Blut anbelangt. Bei keinem von den Versuchen, die ich mit Curcin an verschiedenen Blutarten angestellt habe, trat eine Zusammenballung der rothen Blutkörperchen ein. Die Aussage Stillmark's in seiner oben citirten Arbeit (p. 150), dass eine aus Curcassamen bereitete Giftlösung auf Blutkochsalzmischung in der Weise des Ricins wirkte, scheint auf Verwechslung der Samens zu beruhen.

Bemerkenswerth ist, dass, nach Siegel, das Curcin gegen chemische Reagentien so empfindlich ist, dass es durch Ausfällen und Wiederauflösung immer zerstört wird (l. c. p. 20—22).

Ausgenommen die erwähnten Versuche an defibrinirtem Blute habe ich über Curcin keine Untersuchungen gemacht.

b) Wirkung auf nicht defibrinirtes Blut.

Versuch 35. Drei Reagenzgläschen, mit I, II und III bezeichnet, werden aufgestellt.

In I wird 1 ccm destillirtes Wasser, in II 1 ccm Wassercrotonextract, in III nichts gegossen. Hiernach wird die Arteria carotis communis eines *Schweinchens* freipräparirt, und mittelst einer in dieses Blutgefäss eingeführten Glascanüle wird Blut direct aus der Arterie in die erwähnten Reagenzgläschen, ungefähr 5 ccm in jedes, geleitet. Hierbei werden die Proben etwas umgeschüttelt. Alsdann beobachtet man, bei welcher Zeit die Fibrincoagulation in den resp. Gläschen anfängt. Der Versuch wird bei Zimmertemperatur (ungefähr 20° C.) gemacht. Die Zeit, welche verfliesst, bis die Coagulation in den verschiedenen Proben ihren Anfang nimmt, ersieht man aus umstehender Tabelle (p. 42).

Die Fibringerinnung tritt sonach früher in der Probe mit dem Crotonextracte als in der Probe ohne Zusatz, ein; dass man aber hieraus nicht den Schluss ziehen darf, dass das Crotin das Eintreten der Fibringerinnung beschleunige, ergiebt sich aus der Probe mit destillirtem Wasser, wo die Gerinnung noch früher eintrat. Hat das Crotin hier eine Wirkung ausgeübt, so hat es ja vielmehr in einem geringen Masse die Gerinnung verzögert, da sie in Glas II etwas später als in der Controllprobe mit Wasser eintrat.

Versuch 36. Mit nicht defibrinirtem Blute eines anderen *Schweinchens* wird ein ähnlicher Versuch auf dieselbe Weise, wie im vorigen Versuche gesagt ist,

---

[1]) l. c. p. 75.

[2]) Siegel, Ueber die Giftstoffe zweier Euphorbiaceen. Inaug.-Diss. Dorpat 1893.

	I.	II.	III.
Zu Versuch 35 gehörig.	1 ccm destillirtes Wasser	1 ccm Wassercroton-extract	Kein Zusatz
		Das Zusammenkleben der rothen Blutkörperchen tritt sofort ein, *ist aber offenbar bei Weitem nicht so intensiv wie in defibrinirtem Schweineblute.*	
		Die Probe wird bald bedeutend dunkler (bläulich) als die anderen Proben.	
Die Fibringerinnung fängt an nach	1 m. 30 s.	2 m.	4 m.

gemacht, allein anstatt des Wassercrotonextractes wird ein neutraler Kochsalzcrotonextract benutzt. Das Resultat dieses Versuches ersieht man aus folgender Tabelle.

	I.	II.	III.	IV.
Zu Versuch 36 gehörig.	2 ccm physiol. Kochsalzlösung	2 ccm Kochsalzcroton-extract	2 ccm dest. Wasser	Kein Zusatz
		Ein schwaches Zusammenkleben der Blutkörperchen tritt sofort ein, wie im vorigen Versuche.		
		Die Probe wird bald viel dunkler als die Controllprobe.		
Die Fibringerinnung beginnt nach	1 m.	2 m.	2 m.	5 m.

Auch hier tritt sonach die Fibringerinnung früher in der Probe mit dem Crotonextracte als in der Probe ohne jeden Zusatz, ein. Da dies aber auch in der Controllprobe mit physiologischer Kochsalzlösung, und zwar sogar in höherem Grade, der Fall ist, so darf man natürlicherweise daraus nicht den Schluss ziehen, dass das Crotin die Gerinnung beschleunigt habe. Hier, wie in dem vorigen Versuche, hat es dieselbe vielmehr verzögert.

Versuch 37. Auf nicht defibrinirtes *Hundeblut* wird ein Versuch auf dieselbe Weise mit einem neutralen Kochsalzcrotonextracte gemacht.

Zu Versuch 37 gehörig.	I.	II.	III.	IV.
	1 ccm physiol. Kochsalzlösung	1 ccm Kochsalzcrotonextract	1 ccm dest. Wasser	Kein Zusatz
		Die rothen Blutkörperchen kleben nicht zusammen. Die Probe wird bald dunkler als die Controllproben.		
Die Fibrincoagulation fängt an nach	2 m. 30 s.	2 m. 40 s.	3 m.	6 m.

Hier gilt also dasselbe, was über die Crotonextractwirkung auf defibrinirtes Schweineblut gesagt ist.

Versuch. 38. Aus der Arteria carotis communis eines *Kaninchens* leitet man auf dieselbe Weise Blut in vier Reagenzgläschen, 5 ccm in jedes. Zu dreien dieser Gläschen sind vorher 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung resp. 1 ccm Kochsalzcrotonextract und 1 ccm destillirtes Wasser gesetzt worden; zu dem vierten Gläschen ist nichts zugesetzt worden.

Zu Versuch 38 gehörig.	I.	II.	III.	IV.
	1 ccm physiol. Kochsalzlösung	1 ccm Kochsalzcrotonextract	1 ccm dest. Wasser	Kein Zusatz
		Zusammenkleben der Blutkörperchen entsteht sofort.		
Die Fibringerinnung fängt an nach	4 m.	2 m.	3 m.	2 m. 30 s.
		Der gebildete Blutkuchen ist bläulich und dunkler als in den anderen Proben und ein Theil der Blutkörperchen desselben wird aufgelöst.		

Wenn man diesen Versuch mit den nächst vorhergehenden vergleicht, so zeigt sich das merkwürdige Verhalten, dass hier sowohl der Crotonextract, wie die physiologische Kochsalzlösung und das destillirte Wasser eine Wirkung auf die Fibringerinnung des Kaninchenblutes ausgeübt haben, welche gerade das Gegentheil von der Wirkung ist, welche diese Flüssigkeiten auf nicht defibrinirtes Schweine- und Hundeblut ausübten.

Der Versuch giebt uns aber noch einen unerwarteten Aufschluss, nämlich dass das *Crotonextract auch die Kaninchenblutkörperchen zusammenklebt, wenn er zu nicht defibrinirtem Blute gesetzt wird.*

Dieser sowohl wie die vorhergehenden Versuche an nicht de-

fibrinirtem Blute, wurden bei einer Temperatur der Umgebung von ungefähr 20° C. gemacht. Niedrige Temperatur verzögert, wie bekannt, den Eintritt der Fibrincoagulation. Bei niedriger Temperatur wurde folgender Versuch gemacht.

Versuch 39. Drei Reagenzgläschen, mit I, II und III bezeichnet, werden in ein Gefäss, das mit Schnee gefüllt ist, gesetzt; zu I wird 1 ccm Kochsalzcrotonextract, zu II 5 ccm desselben Extractes und zu III 5 ccm physiologischer Kochsalzlösung gesetzt.

Dann werden mittelst einer Glascanüle 10 ccm Blut in jedes der Reagenzgläschen aus der Arteria carotis communis eines *Kaninchens* geleitet.

Nach 3 oder 4 Minuten ist in Probe II und später auch in I wenigstens ein Theil der Blutkörperchen in kleine Klümpchen zusammengeklebt; nach 8 Minuten fängt in I und III die Fibrincoagulation an, nach 12 Minuten ist die Probe III fest geronnen, I fast unverändert. Erst nach 50 Minuten ist auch die Probe II locker geronnen, und erst nach 1 Stunde 15 Minuten ist sie soweit coagulirt, dass man das Glas umkehren kann, ohne dass das Blut herausfliesst.

Die Proben mit dem Crotonextracte werden ungefähr gleichzeitig mit der Fibringerinnung dunkler, bläulich; die Controllprobe verändert die Farbe nicht; die Proben I und II werden nicht so fest coagulirt, wie die Controllprobe.

Hier, wo der Versuch bei einer Umgebungstemperatur von ungefähr 0° C. stattfand, wurde sonach die Fibringerinnung in derjenigen Probe, wo eine grosse Menge Gift zugesetzt war, bedeutend verspätet; in der Probe, wo sich eine verhältnissmässig kleine Menge Gift vorfand, trat wohl keine Verzögerung, aber eine deutliche Abschwächung der Fibringerinnung ein.

Ferner sehen wir, dass auch hier die Blutkörperchen zusammenkleben, ehe die Fibrincoagulation eintritt, aber diese Zusammenballung tritt hier einige Minuten später als bei dem Versuch, welcher bei gewöhnlicher Temperatur gemacht wurde, ein. Sie schien übrigens in dem bei gewöhnlicher Temperatur gemachten Versuche etwas stärker ausgeprägt zu sein.

Die zusammenklebende Wirkung des Giftes scheint also von niedriger Temperatur abgeschwächt oder verspätet zu werden. Wovon es abhängt, dass in diesem Versuche die Fibringerinnung (bei Anwendung einer grossen Menge Gift) verspätet wurde, während sie im vorigen Versuche früher als in den Controllproben eintrat, kann ich vorläufig nicht erklären.

Bei allen diesen Versuchen mit nicht defibrinirtem Blute wurde Blut von gesunden Thieren, die vorher weder mit Crotin noch mit einem anderen Stoffe vergiftet waren, benutzt. Die angewendeten Extracte enthielten ungefähr 0,012 g Crotin in 1 ccm des Extractes.

c) Wirkung auf Serum.

Versuch 40.

I. 4 ccm *Menschen*blutserum + 1 ccm eines Kochsalzcrotonextractes, der in 1 ccm 0,01 g Crotin enthält: sofort eine schwache Trübung und später ein kleiner Niederschlag.

II. 1 ccm Serum + 9 ccm physiologischer NaCl-Lösung + 1 ccm des Crotonextractes: sofort keine Wirkung, später ein Niederschlag.

III. 1 ccm Serum + 1 ccm des Crotonextractes: sogleich eine Trübung und später Niederschlag.

IV. 4 ccm Serum + 1 ccm eines Kochsalzricinusextractes, der in 1 ccm ungefähr 0,01 g Ricin enthält: sofort eine deutliche Trübung und später Niederschlag.

V. 1 ccm Serum + 9 ccm physiologischer NaCl-Lösung + 1 ccm des Ricinusextractes: sofort keine deutliche Wirkung, aber später ein Niederschlag.
VI. 1 ccm Serum + 0,1 ccm des Crotonextractes: keine Wirkung.

In Controllproben mit entsprechenden Mengen physiologischer NaCl-Lösung statt der Extracte traten keine Niederschläge ein.

Versuch 41.

I. 10 ccm *Schweine*blutserum + 1 ccm eines Kochsalzcrotonextractes, der in 1 ccm 0,012 g Crotin enthält.
II. 5 ccm Serum + 1 ccm des Crotonextractes.
III. und IV. Controllproben mit 1 ccm physiologischer NaCl-Lösung statt des Extractes.

In I und II tritt bald eine Trübung ein, nach ein paar Stunden ein weisser, flockiger Niederschlag, in III und IV keine Wirkungen.

Versuch 42. Wie Versuch 41, aber mit *Pferde*serum: die Resultate ungefähr die gleichen wie in Versuch 41.

Versuch 43. Wie in den nächstvorigen Versuchen, aber mit *Kaninchen*serum: die Resultate ungefähr dieselben wie in Versuch 41.

Aus diesen Versuchen (40—43) geht also hervor, dass, wenn zu Blutserum (von Mensch, Schwein, Pferd oder Kaninchen) Crotonextract [1]) (oder Ricinusextract) in nicht zu kleiner Menge gesetzt wird, bald eine Trübung entsteht. Nun aber wissen wir aus dem Vorigen, dass durch Zusatz eines beliebigen Alkali zu einem solchen Extracte (auch einem neutralen) immer eine mehr oder weniger reichliche Trübung oder ein Niederschlag entsteht. Folglich dürften solche Veränderungen auch entstehen können, wenn man ein derartiges Extract mit einem alkalisch reagirenden Blutserum mischt, ohne dass die Entstehung einer solchen Trübung oder eines solchen Niederschlages auf eine specifische Wirkung des Crotins auf das Blutserum zu deuten wäre. Wenn man nicht nur das Crotonextract, sondern auch das Serum, ehe sie gemischt werden, genau neutralisirt, so erhält man nicht sofort eine Trübung, sondern erst nach einigen Stunden kann man eine solche sehen. Nach dieser Zeit aber entsteht auch in einer Controllprobe von Serum, wo man nichts zugesetzt hat, eine Trübung.

Die angeführten Versuche scheinen mir daher zu erweisen, dass Crotin keine eigenartige Wirkung auf Blutserum hat.

d) Wirkung auf rothe Blutkörperchen.

Wir haben in dem Vorigen die Wirkung des Crotonextractes auf die rothen Blutkörperchen *in defibrinirtem Blut* kennen gelernt. Es war nun von Interesse zu sehen, ob das Extract dieselbe Wirkung auf die Blutkörperchen bei Nichtvorhandensein von Serum hat.

Versuch 44. 49 ccm physiologischer Kochsalzlösung + 1 ccm Blutkörperchen aus *Menschenblut.*

I. 25 ccm dieser Mischung + 2 ccm eines Kochsalzcrotonextractes, der in 1 ccm 0,009 g Crotin enthält.
II. 25 ccm derselben Mischung + 4 ccm des Extractes.
III. und IV. Controllprobe mit physiologischer Kochsalzlösung anstatt des Extractes.

---

[1]) Natürlicherweise habe ich bei allen diesen Versuchen, wie überall, wo es nicht anders angegeben ist, ein *neutrales* Extract angewandt.

Nach ein paar Stunden ist die Probe II etwas bläulich, venös, nimmt aber bei Umschütteln ihre arterielle Farbe wieder an. Die Blutkörperchen zeigen bei mikroskopischer Untersuchung auch dieselben Veränderungen, die bei Versuch 3 besprochen sind.

Versuch 45. Zu einer Mischung von 2 ccm Kalbsblutkörperchen und 98 ccm physiologischer Kochsalzlösung verhält sich das Crotin auf ungefähr dieselbe Weise wie zu einer entsprechenden Mischung von defibrinirtem Kalbsblut und physiologischer Kochsalzlösung. Ein sehr geringer Theil der Blutkörperchen wird bei Zusatz grosser Giftmengen nach einigen Stunden aufgelöst.

Versuch 46. 99 ccm physiologischer Kochsalzlösung + 1 ccm Blutkörperchen des in Versuch 17 erwähnten, 3mal vergifteten Schweinchens.

I. 25 ccm dieser Mischung + 1 ccm eines Kochsalzcrotonextractes, der in 1 ccm 0,012 g Crotin enthält.
II. 25 ccm dieser Mischung + 0,5 ccm des Extractes.
III. 25 ccm dieser Mischung + 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung.

Beinahe sofort sind in I und II Klümpchen von zusammengeklebten oder zusammengeschmolzenen Blutkörperchen zu sehen. Nach 2 Stunden werden alle Proben filtrirt, wobei I und II ein vollkommen klares Filtrat geben, die Controllprobe geht unverändert hindurch.

Hier scheint sonach das Crotin etwas stärker als auf defibrinirtes Blut desselben Thieres zu wirken, da ja ein vollkommen klares Filtrat noch bei Verdünnung 1 : 4166 erhalten wird.

Die Versuche 44—46 haben uns die Gewissheit verschafft, dass das Crotonextrat auf dieselbe Weise auf die verschiedenen Arten von Blutkörperchen wirkt, auch wenn Serum nicht dabei ist. Der Versuch 46 deutet darauf, dass die Wirkung sogar eine stärkere sein kann als bei Vorhandensein von Serum.

Durch andere Versuche habe ich mich überzeugt, dass die zusammenklebende Wirkung des Crotins und Ricins auf die Blutkörperchen einiger Blutarten eine grössere ist, wenn diese Körperchen in fast serumfreier Kochsalzlösung, als wenn sie in Serum suspendirt sind [1]). Wie aus dem Folgenden hervorgeht, hängt dies davon ab, dass das Serum solcher Blutarten eine antitoxische, eine „anticrotinische“ bezw. „antiricinische“ Wirkung hat.

e) Wirkung auf die Stromata der rothen Blutkörperchen.

Versuch 47.

I. In 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung wird 1 ccm *Schweine*blutkörperchenstromata suspendirt; zu dieser Mischung, die eine fast milchweisse Flüssigkeit bildet, werden 2 ccm eines Kochsalzcrotonextractes zugesetzt, der in 1 ccm 0,013 g Crotin enthält.
II. Zu einer solchen Menge einer derartigen Mischung wird 1 ccm des Extractes zugesetzt.
III. Controllprobe ohne Extract.

In I und II treten nach einigen Minuten deutliche, weisse Flocken ein, die allmählig einen Niederschlag bilden. In III bildet sich erst viel später ein kleiner Bodensatz von den vorher suspendirten Stromata. Die erwähnten Flocken bestehen, wie es scheint, aus zusammengeballten Stromata.

---

[1]) So z. B. wirkt Ricin doppelt so stark auf Menschenblutkörperchen, wenn sie in serumfreier physiologischer Kochsalzlösung, als wenn sie in ihrem Serum suspendirt sind.

Versuch 48.

I. 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung + 4 ccm derselben Stromata wie im vorigen Versuche + 2 ccm desselben Extractes wie im vorigen Versuche.
II. 10 ccm der Kochsalzlösung + 4 ccm derselben Stromata + 1 ccm des Extractes.
III. 10 ccm der Kochsalzlösung + 4 ccm der Stromata + 0,5 ccm des Extractes.
IV. 10 ccm der Kochsalzlösung + 4 ccm der Stromata + 0,1 ccm des Extractes.
V. 10 ccm der Kochsalzlösung + 4 ccm der Stromata.

In I und II treten fast sogleich deutliche, weisse Flocken auf, in III etwas später, in IV nach 10 Minuten. In V sinken die suspendirten Stromata erst später zum Boden des Reagenzgläschens.

Versuch 49.

I. 9 ccm physiologischer Kochsalzlösung + 1 ccm *Rinder*blutkörperchenstromata + 1 ccm eines Crotonextractes, der in 1 ccm 0,011 g Crotin enthält.
II. 9 ccm der Kochsalzlösung + 1 ccm derselben Stromata + 1 ccm eines Ricinusextractes, der in 1 ccm 0,006 g Ricin enthält.
III. 9 ccm der Kochsalzlösung + 1 ccm derselben Stromata.

In I sieht man nach einer halben Stunde deutliche, weisse Flocken, die allmählig zum Boden des Gläschens sinken, doch aber lange nicht in so reichlicher Menge wie in II, wo fast sofort dergleichen Flocken in reichlicher Menge entstehen und bald zu Boden sinken. In III sind keine deutlichen Flocken zu sehen.

Ebenso wie das Crotonextract die rothen Blutkörperchen bei Schweinen u. s. w. zusammenklebt, so scheint es auch die Stromata dieser Blutkörperchen zu weissen Flocken zusammenzukleben, die bald zum Boden des Reagenzgläschens sinken. Offenbar wirkt also das Crotin auf die Stromata der rothen Blutkörperchen verklebend.

Um eine etwas genauere Kenntniss zu erhalten, worin diese Einwirkung des Crotins besteht, wird folgender Versuch gemacht.

Versuch 50. 100 ccm defibrinirten Schweineblutes werden in zwei Centrifugencylinder gleich vertheilt und centrifugirt, bis die Blutkörperchen sich vollständig abgesetzt haben; das Serum wird hernach mittelst einer Pipette aus den beiden Glascylindern entfernt und durch eine ebenso grosse Menge physiologischer Kochsalzlösung ersetzt; nach Umrühren werden die Proben von Neuem centrifugirt, wonach die Flüssigkeit entfernt und wiederum durch gleichgrosse, neue Volumina physiologischer Kochsalzlösung ersetzt wird. Nach Umrührung wird der einen Probe 1 ccm neutralen Kochsalzcrotonextractes zugesetzt; Zusammenkleben und Zusammenschmelzen der rothen Blutkörperchen tritt sofort ein. Die Proben werden von Neuem centrifugirt[1], wonach die kochsalzhaltige Flüssigkeit aus den beiden Proben so vollständig wie möglich entfernt wird.

Die zurückbleibende, aus zusammengeklebten oder zusammengeschmolzenen Blutkörperchen bestehende Masse in der vergifteten Probe bildet eine zusammenhängende, klebrige, glänzende, schwarzrothe Masse, die ihrem Aussehen nach einem durch Fibringerinnung entstandenen Blutkuchen gleicht. Diese Masse[2]) löst sich vollständig in alkalischen Flüssigkeiten zu einer dicklichen Masse, löst sich aber gar nicht in 10%iger Kochsalzlösung, wenigstens nicht sogleich; in destil-

---

[1]) Die hierbei erhaltene kochsalzhaltige Flüssigkeit, welche ja Crotin in nachweisbarer Menge enthalten soll, wird auf defibrinirtes Schweine- und Kaninchenblut geprüft: sie wirkt deutlich auf beide; *das Crotin scheint also nicht abgeschwächt worden zu sein.*

[2]) Eine kleine Probe dieser Masse wird mit destillirtem Wasser behandelt. Hierbei wird der Blutfarbstoff, der Oxyhämoglobinspectrum giebt, gelöst.

lirtem Wasser löst sie sich theilweise, ein Theil bleibt aber ungelöst in Form von äusserst kleinen, schwach rothgefärbten Klümpchen zurück, welche, nach mikroskopischer Untersuchung zu urtheilen, wahrscheinlich aus zusammengeklebten bezw. zusammengeschmolzenen Blutkörperchenstromata bestehen, die durch Behandlung mit destillirtem Wasser zum grössten Theile von dem Oxyhämoglobin befreit worden sind, ohne dass sie hierbei in erheblichem Grade angeschwollen sind.

Wenn man eine kleine Probe der Blutkörperchenmasse in dem anderen Cylinder, zu welchem kein Crotin hinzugesetzt worden ist, auf dieselbe Weise mit destillirtem Wasser behandelt, schwellen die Blutkörperchenstromata so äusserst stark an, dass sie dem unbewaffneten Auge wie gelöst erscheinen und unter dem Mikroskope nicht länger deutliche Conturen zeigen.

Es ist demnach klar, dass die Blutkörperchenstromata unter die Einwirkung des Giftes einer Veränderung unterworfen werden: sie schwellen nicht mehr im Wasser, wie die normalen Blutkörperchen, und es liegt nahe zu vermuthen, dass diese Veränderung darin besteht, dass ein in den Stromata befindlicher Eiweisskörper in einen anderen, schwerlöslichen, klebrigen Eiweisskörper übergegangen ist.

Um mehr Gewissheit hierüber zu erlangen, verfuhr ich auf folgende Weise.

Die beiden durch Centrifugirung erhaltenen Blutkörperchenmassen werden mit dem fünffachen Volumen destillirten Wassers behandelt. Hierbei scheinen, wie gewöhnlich, die nicht mit Crotin behandelten Blutkörperchen sich vollständig zu lösen, man bekommt eine, wie es scheint, vollkommen klare, intensiv rothgefärbte Flüssigkeit. Die mit Crotonextract behandelte Probe scheint sich dagegen nur theilweise zu lösen: das Oxyhämoglobin wird gelöst, die Stromata verbleiben ungelöst, kaum angeschwollen und machen, dass die intensiv rothgefärbte Flüssigkeit stark trüb verbleibt. Beide Proben bleiben dann während 24 Stunden an einer kalten Stelle stehen. Nach dieser Zeit hat sich in der crotinfreien Probe nur ein sehr geringer weisser Bodensatz (von Leukocyten) gebildet, im Uebrigen ist diese Probe noch immer klar; in der anderen Probe hat sich dagegen eine sehr reichliche röthliche Masse abgesetzt, die ungefähr die Hälfte der Probe einnimmt; die oberhalb derselben befindliche, jetzt dunkelrothe Flüssigkeit ist beinahe klar; sie wird mittelst einer Pipette entfernt und durch eine neue Quantität destillirten Wassers ersetzt, wonach beide Proben centrifugirt werden. Hierbei setzen sich in der crotinfreien Probe nur die Leukocyten ab, während sich in der mit Crotin behandelten sehr bald eine röthliche Masse absetzt, welche ein fast ebenso grosses Volumen einnimmt, wie die ursprüngliche, mit Crotin behandelte Blutkörperchenmasse vor der Behandlung mit Wasser einnahm. Durch wiederholte Behandlung mit destillirtem Wasser und Centrifugiren kann die röthliche Masse fast vollständig von Hämoglobin befreit werden und bildet dann eine *fast rein weisse, klebrige Masse.*

Diese Masse, die in Wasser unlöslich ist, löst sich dagegen sofort nach Zusatz von Alkali bis zu deutlich alkalischer Reaction. Aus dieser Lösung kann sie wenigstens theilweise durch Neutralisiren wieder ausgefällt werden; sie löst sich auch sofort in Salzsäure von 0,1 %, und diese saure Lösung kann mit recht viel Wasser verdünnt und auch *fast* vollständig neutralisirt werden, ohne dass ein Niederschlag entsteht. In einer solchen schwach sauren Lösung bekommt man Niederschläge mit eiweissfällenden Reagentien, z. B. Phosphorwolframsäure, Ferrocyankalium und Essigsäure, Salpetersäure und Alkohol. Der mit Alkohol erhaltene Niederschlag ist jedoch keineswegs so reichlich, wie die mit den anderen erwähnten Reagentien erhaltenen Niederschläge. Nach Kochen und Zusatz einer kleinen Menge Essigsäure wird auch ein Niederschlag erhalten, dieser ist aber verhältnissmässig unbedeutend. Die schwach saure Lösung ergiebt ebenfalls die Millon'sche Reaction, wie auch Xanthoproteïnsäurereaction, dagegen aber *keine deutliche Biuretreaction.* Die klebrige Masse scheint in physiologischer Kochsalzlösung vollständig unlöslich zu sein, ebenso auch in 10 %iger Kochsalzlösung, dagegen aber löst sie sich, wenigstens theilweise, in einer gesättigten Salpeterlösung, wenn auch sehr langsam.

Die gebildete Masse hat also eine gewisse Aehnlichkeit mit Fibrin, scheint aber nicht identisch damit zu sein[1]). Sie ist dagegen wahrscheinlich identisch mit dem, was Landois „Stromafibrin" nennt. Landois[2]) fand nämlich: wenn man defibrinirtes Blut einer Thierart mit Serum einer anderen mischt, so können die Blutkörperchen zusammenkleben; alsdann kann das Hämoglobin gelöst werden und verklebte Stromatamassen zurückbleiben, aus denen sich eine dem Faserstoffe ähnliche Masse bildet, die er mit dem Namen Stromafibrin belegt. Um zu sehen, ob das Zusammenkleben der rothen Blutkörperchen, das unter den von Landois angegebenen Bedingungen sich vollziehen soll, auf dieselbe Weise vor sich geht, wie ein Zusammenkleben unter Einwirkung von Crotin, wird folgender Versuch gemacht.

Versuch 51.

I. 5 ccm einer 3 %igen Kaninchenblutmischung werden mit 2,5 ccm Schweineblutserum versetzt.
II. 5 ccm derselben Mischung werden mit 2,5 ccm physiologischer Kochsalzlösung versetzt.
III. 5 ccm derselben Mischung werden ohne einen Zusatz aufgestellt.

In keiner der Proben zeigt sich sofort eine Veränderung, aber nach etwa einer halben Stunde scheint in I ein Theil der Blutkörperchen zu kleinen Klümpchen zusammengeklebt worden zu sein, die allmählig sinken und sich auf dem Boden des Reagenzgläschens sammeln. Nach einigen Stunden bilden sie daselbst einen zusammenhängenden, braunrothen, etwas zähen Klumpen, der beim Umschütteln zum grösseren Theil zusammenhängend bleibt.

Die Proben II und III verhalten sich normal.

Die beschriebene Veränderung in der Probe I tritt auf dieselbe Weise ein, auch wenn man dieselbe mit Oel[3]) bedeckt, und dasselbe ist der Fall, auch wenn man sie mit Crotonextract versetzt.

Auch hier kleben oder schmelzen demnach die Blutkörperchen zu kleinen Klümpchen zusammen, die bald auf den Boden des Gefässes sinken und daselbst einen dunkelfarbigen Klumpen bilden, der, mit destillirtem Wasser behandelt, Oxyhämoglobin an dasselbe abgiebt.

Es handelt sich hier also um eine Erscheinung, vollkommen analog derjenigen, welche bei Einwirkung von Crotin z. B. auf defibrinirtes Schweineblut eintritt. Dies spricht wenigstens nicht dagegen, dass das durch die Einwirkung des Crotins entstandene Product mit Landois' Stromafibrin vielleicht identisch ist.

Die in Frage stehende, durch Crotin aus Stroma gebildete Masse enthält vermuthlich mehrere Stoffe, vielleicht mehrere Eiweisskörper. Eine vollständige chemische Untersuchung derselben wäre wünschenswerth. Dieselbe müsse natürlicherweise mit einer vergleichenden chemischen Analyse von normalen Blutkörperchenstromata desselben Thieres verbunden sein.

Indessen dürfte man schon aus dem Versuche 50 folgenden Schluss ziehen können: *durch die Einwirkung des Crotins auf die Stromata der Blutkörperchen (von Schweinen etc.) wird wahrscheinlich in diesen Stromata, unter Vernichtung der Structur der Blutkörperchen, ein*

---

[1]) Vergl. Hammarsten, Lehrbuch der physiologischen Chemie, dritte Auflage, p. 101.
[2]) Landois, Die Transfusion des Blutes (Leipzig 1875), p. 160 u. 161.
[3]) Vergl. das Folgende, p. 51—53.

schwerlöslicher, sehr klebriger Eiweisskörper gebildet, und dies ist die Ursache, dass die betreffenden Blutkörperchen zusammengeklebt werden. Wir werden weiter unten sehen, dass das Crotin die Fähigkeit besitzt, das Caseïn der Milch zu coaguliren, und wahrscheinlich ist auch das unter Einwirkung des Crotins gebildete „Stromafibrin" als ein Coagulationsproduct anzusehen.

f) Wirkung auf Blutkörperchenlösungen.

Versuch 52. Eine kleine Quantität defibrinirten *Schweine*blutes wird mit einer passenden Menge destillirten Wassers behandelt, bis eine dem Aussehen nach klare, lackfarbige Lösung erhalten wird; dann werden einige Tropfen eines neutralen Crotonextractes zugesetzt: ein flockiger, röthlicher Niederschlag tritt fast sofort ein.

Dieser Niederschlag kann abfiltrirt werden und man bekommt dann ein vollkommen klares Filtrat von derselben Farbe wie die Blutkörperchenlösung vor dem Zusatz von Crotin; *das Filtrat giebt ein deutliches Oxyhämoglobinspectrum.* Setzt man zu dieser Oxyhämoglobinlösung noch mehr Crotonextract hinzu, *so tritt doch keine deutliche Veränderung ein,* wenigstens nicht in einigen Stunden.

Dieser Versuch zeigt uns zwei interessante Thatsachen; erstens, dass in einer gewöhnlichen Wasserlösung von defibrinirtem Schweineblut die äusserst stark angeschwollenen *Stromata vom Crotin wieder ausgefällt oder ausgeschieden werden,* und zweitens, dass *dieses Gift keine Wirkung auf eine Lösung von Schweineoxyhämoglobin* ausübt, wenigstens nicht innerhalb einiger Stunden.

Damit ist wohl noch nicht gesagt, dass das Crotonextract nicht möglicherweise doch eine Einwirkung auf das Oxyhämoglobin, wie dieses in den Blutkörperchen vorkommt, haben könne. Dass der Blutfarbstoff in Form von Oxyhämoglobin aus den Klümpchen zusammengeschmolzener Blutkörperchen, die durch Einwirkung des Crotins entstehen, ausgezogen werden kann, haben wir schon gesehen; das Gift kann aber die zwischen Blutfarbstoff und Stroma bestehende chemische Verbindung, d. h. das Arterin resp. Phlebin zersetzen. Man könnte sich auch die Möglichkeit denken, dass in dem mit Crotin behandelten Blut der Sauerstoff fester als im normalen Blut gebunden sei, so dass der Blutfarbstoff aus dieser Ursache seine Function nicht auf normale Weise ausüben könne. Dass indessen der Gasgehalt in defibrinirtem Blute durch Einwirkung des Crotonextractes nicht verändert wird, geht aus folgendem Versuche hervor.

g) Wirkung auf den Gasgehalt im defibrinirten Blute.

Versuch 53. Ein ca. 32 ccm haltender Recipient einer Ludwig'schen Gaspumpe wird mit Quecksilber gefüllt und die umgebende Lufttemperatur abgelesen. Nach sorgfältigem Trocknen wird der Recipient nebst dem darin eingeschlossenen Quecksilber gewogen. Dann wird unter Quecksilber in den Recipienten gut arterialisirtes, frisches, defibrinirtes Schweineblut eingeführt, bis dieses das Quecksilber fast vollständig verdrängt und den Recipienten bis an den Hahn gefüllt hat. Hierauf wird der Recipient von Neuem, also mit dem darin befindlichen Blute, gewogen.

Dann wird ein anderer ähnlicher Recipient auf dieselbe Weise mit Quecksilber und dann mit dem eben erwähnten Blute gefüllt. Ehe aber der mit Quecksilber gefüllte Recipient gewogen wird, wird in denselben mittelst einer am Ende

gebogenen Glasspitze ca. 1 ccm neutralen, frisch bereiteten Kochsalzcrotonextractes unter Quecksilber eingeführt[1]).

Hierauf wird der erste Recipient, welcher nur Blut, also kein Crotonextract enthält, in Verbindung mit der Ludwig'schen Pumpe gesetzt, und die Gase werden auf gewöhnliche Weise vollständig ausgepumpt, erst bei Zimmertemperatur und dann unter Erwärmung und Kochen, welches dadurch erzielt wird, dass man den Recipienten mit Wasser von ungefähr 40° C. umgiebt.

Die ausgepumpten Gase werden auf gewöhnliche Weise unter Quecksilber in einem verschliessbaren Glasbehälter aufgefangen.

Sodann werden auf dieselbe Weise aus dem anderen, mit Blut *und* Crotonextract gefüllten Recipienten die Gase vollständig ausgepumpt und in einem anderen ähnlichen Behälter gesammelt.

Die erhaltenen Gase werden dann mittelst des Petterson'schen, von Bohr modificirten Apparates analysirt. Dieser ausgezeichnete Apparat ist neuerdings von Tobiesen beschrieben worden. Siehe Holmgren, Skandinavisches Archiv für Physiologie, Bd. 6 (1895), p. 277—282. Bei der Analyse verfährt man genau so, wie dort angegeben ist[2]).

Nach vorgenommener Ausrechnung zeigt es sich nun, dass das Blut, welches nicht mit Crotonextract versetzt war, auf 100 ccm Blut 23 ccm Sauerstoffgas enthält[3]), und dass dasjenige, welches vor dem Auspumpen mit Extract versetzt worden war, auf dieselbe Menge Blut 22 ccm Sauerstoffgas enthält. Der Unterschied, 1 ccm, ist offenbar nicht grösser, als dass derselbe unvermeidlichen Fehlern sicher zuzuschreiben ist.

Auch die Mengen des Stickstoffes und der Kohlensäure sind in den beiden Proben ungefähr gleich.

Es ist also klar, dass *das Crotonextract nicht vermag, die im Oxyhämoglobin des defibrinirten Schweineblutes befindliche Menge dissociirbaren Sauerstoffes zu vermehren oder zu vermindern noch denselben fest zu binden.*

h) Die Bedeutung des Sauerstoffes bei Einwirkung des Crotonextractes auf das Blut.

Beim Auspumpen der im Versuch 53 beschriebenen Blutprobe, welche mit Crotonextract versetzt war, konnte man nicht deutlich wahrnehmen, ob bei dem im Recipienten befindlichen Blut die rothen Blutkörperchen zusammengeklebt waren oder nicht. Das Letztere schien wahrscheinlicher.

Uebrigens war es immer auffallend, dass bei den Prüfungen der Wirkung der Crotonextracte auf Blut in Reagenzgläschen die Wirkung fast immer zuerst in den obersten Schichten der Probe, die in unmittelbarer Berührung mit der Luft waren, eintrat.

Es erschien daher jetzt wünschenswerth zu erforschen, ob möglicherweise die Anwesenheit von Sauerstoff (in grösserer Menge) nothwendig oder wenigstens günstig sei, damit das Crotin seine charakteristische Wirkung auf Schweineblut etc. ausüben könne. Zu diesem Zwecke wurde anfänglich folgender Versuch gemacht.

Versuch 54. Ein Recipient einer Ludwig'schen Gaspumpe wurde mit defibrinirtem frischem Schweineblut gefüllt und sodann die Gase auf übliche Weise

---

[1]) Das specifische Gewicht des Extractes wird als dasselbe wie das des Blutes angenommen.

[2]) Für die ausgezeichnete Hülfe, die mir bei Ausführung dieser Analyse und mehrerer anderer Versuche von dem ersten Assistenten an dem pharmakologischen Institut zu Strassburg, Herrn Dr. Jacobj, zu Theil wurde, spreche ich ihm hiermit meinen besten Dank aus.

[3]) Bei 0° C. und 760 mm Druck.

vollständig aus demselben ausgepumpt. Das von den Gasen befreite Blut wurde alsdann in 3 gleiche Theile, die sofort in 3 kleine Glaskolben gegossen wurden, getheilt, wonach in einen derselben Sauerstoffgas, in den anderen Kohlensäuregas und in den dritten nichts eingeleitet wurde. Sobald dies gemacht war, wurde zu jeder dieser Proben eine gleich grosse Menge (nur einige Tropfen) eines neutralen Kochsalzcrotonextractes hinzugesetzt. Hierbei zeigte sich sofort in allen 3 Proben die charakteristische Wirkung des Crotins, *die Wirkung aber in der Probe, in welche Sauerstoffgas eingeleitet worden war, war offenbar viel stärker als in den beiden anderen Proben,* und von diesen letzteren zeigte die mit Kohlensäuregas eine etwas schwächere Wirkung, als die Probe, in welche kein Gas eingeleitet worden war.

Aus diesem Versuche geht unzweifelhaft hervor, dass *die Anwesenheit einer grösseren Menge Sauerstoff das Entstehen der charakteristischen Wirkung des Crotins auf Schweineblutkörperchen begünstigt.*

Da indessen der Sauerstoff auf diese Weise nicht vollständig von einer der Proben ausgeschlossen war, zeigt natürlicherweise dieser Versuch nicht, ob etwa eine *vollständige* Abwesenheit des Sauerstoffgases die Wirkung des Crotins ganz unmöglich macht. Mit der Absicht, dies zu erforschen, wird nun folgender Versuch gemacht.

Versuch 55. Aus einem Glasrohr wird ein kleiner, etwa 2 ccm haltender, sehr dünnwandiger Glasballon geformt und nach einer Seite hin zu einem feinen, offenen Röhrchen ausgezogen. Dieser Glasballon wird mit der Mündung des Röhrchens nach unten in einen Becher mit Kochsalzcrotonextract gestellt und das Ganze wird dann unter den Recipienten einer Luftpumpe gebracht. Die Luft wird so vollständig wie möglich aus dem Crotonextracte und aus dem in denselben gestellten Glasballon gepumpt, wonach durch Wiedereinleitung von Luft in den Recipienten die Flüssigkeit in den Ballon gepresst wird. Die Pumpe schliesst freilich nicht ganz und es ist unmöglich, die Luft *vollständig* zu entfernen und den Ballon mit gasfreiem Extract zu füllen. Der Ballon wird nun herausgenommen, ohne dass Luft in denselben kommen kann, das Röhrchen wird zugeschmolzen und der Ballon in eine Gaswaschflasche gelegt, die zur Hälfte mit defibrinirtem, frischem Schweineblut gefüllt ist.

Die Waschflasche wird durch Kautschukschläuche in Verbindung mit zwei anderen derartigen Waschflaschen, von welchen die eine mit einem Wasserstoffgasapparat in Verbindung steht, gesetzt. Mittelst Klemmen, welche an den Schläuchen angebracht werden, kann man, wenn man will, Gas oder Luft vollständig von der Flasche, welche Blut enthält, absperren. Das Wasserstoffgas wird nun während einiger Stunden durch das Blut geleitet, bis alles Sauerstoffgas aus demselben völlig ausgetrieben worden ist, wonach die Klemmen zugeschraubt werden, so dass weder Gas noch Luft eindringen können. Der Glaskolben mit dem Blute wird geschüttelt, bis der Glasballon zerbricht und der Inhalt desselben sich mit dem Blute mischt: eine deutliche, wenn auch nicht starke Wirkung tritt fast sofort ein.

Da, wie erwähnt, es unmöglich war zu verhindern, dass etwas Luft mit in den Glasballon kam, kann man genau genommen auch aus diesem Versuche nicht ersehen, ob vollständige Abwesenheit von Sauerstoffgas die Einwirkung des Crotins auf defibrinirtes Blut unmöglich macht. Folgende drei Versuche erweisen indessen, dass freier Luftzutritt die Wirkung des Crotins auf defibrinirtes Blut nicht unbeeinflusst lässt, sondern befördert.

Versuch 56. In 4 Reagenzgläschen werden folgende Proben aufgestellt.

I. 5 ccm einer 3%igen *Kaninchen*blutmischung + 1 ccm Wassercrotonextract; die Flüssigkeit wird mit einer Schicht Olivenöl bedeckt, um die Luft abzusperren.

II. 5 ccm derselben Mischung ohne Crotonextract werden auf dieselbe Weise mit Oel bedeckt.

III. 5 ccm derselben Mischung + 1 ccm Crotonextract werden nicht mit Oel bedeckt.

IV. 5 ccm derselben Mischung ohne Crotonextract werden nicht mit Oel bedeckt.

Nach einer halben Stunde ist in den Proben I und III ein Theil der Blutkörperchen aufgelöst, und zwar, wie es scheint, in beiden Proben gleichermassen und beide ergeben noch Oxyhämoglobinspectrum. In II und IV ist noch keine Veränderung eingetreten. Nach anderthalb Stunden ist die Auflösung der Blutkörperchen in I und III bedeutend fortgeschritten, so dass jetzt der grösste Theil gelöst zu sein scheint; diese beiden Proben sind nun deutlich blauroth *und zwar I stärker blaugefärbt als III;* beide enthalten doch noch Oxyhämoglobin; in den beiden anderen Proben ist noch keine deutliche Veränderung eingetreten. Nach 12 Stunden werden alle Proben von Neuem untersucht. In den beiden crotinführenden Proben sind nun die Blutkörperchen vollständig gelöst, beide Proben sind intensiv rothblau und geben Hämoglobin-, nicht Oxyhämoglobinspectrum.

In den beiden resp. Controllproben ist keine andere Veränderung eingetreten, als dass die Blutkörperchen nun gegen den Boden der Gläschen gesunken sind; sie haben noch dieselbe rothe Farbe wie vorher und geben Oxyhämoglobinspectrum.

Versuch 57.

I. 5 ccm einer 3%igen *Schweine*blutmischung werden in ein Reagenzgläschen gegossen und mit einer Schicht Olivenöl bedeckt.

II. 5 ccm derselben Mischung in einem anderen Reagenzgläschen werden nicht mit Oel bedeckt.

Mit Hülfe einer Pipette setzt man dann zu jeder der Proben 0,5 ccm Wassercrotonextract zu: in der Probe II sofort die gewöhnliche Wirkung, in I nicht sogleich eine Wirkung, erst nach einigen Minuten erscheinen hier kleine Klümpchen von zusammengeklebten Blutkörperchen, welche sodann allmählig zu Boden sinken.

Die Wirkung tritt hier also später ein und bleibt viel unvollständiger als in der Probe II, wo die Luft freien Zutritt hat. Damit ist der fördernde Einfluss des Sauerstoffes auf die Crotinwirkung dargethan.

i) Die antitoxische Wirkung des Serums und des Plasmas.

Der S. 33 angeführte Versuch 15 zeigte, dass Ricin keine bemerkbare Wirkung auf defibrinirtes Schafsblut, falls es nicht verdünnt ist, hat, dagegen aber seine gewöhnliche, charakteristische Wirkung auch auf dieses Blut geltend macht, sobald das Blut bis zu einem gewissen Grade verdünnt worden ist.

Dieses recht eigenthümliche Verhalten brachte mich auf den Gedanken, dass das Serum des Schafsblutes möglicherweise der zerstörenden Einwirkung des Giftes auf die Blutkörperchen desselben entgegenarbeitet, und dass diese antitoxische Wirkung des Serums aufgehoben wird, sobald das Serum durch Zusatz physiologischer Kochsalzlösung hinreichend verdünnt worden ist.

Diese Vermuthung wurde durch folgenden Versuch bestätigt.

Versuch 58. 50 ccm Schafsblut werden während mehrerer Stunden, bis die Blutkörperchen sich vollständig abgesetzt haben, centrifugirt. Man erhält dabei ungefähr 5 Theile Blutkörperchenmasse und 6 Theile vollkommen klares Serum. 5 ccm der erhaltenen Blutkörperchenmasse werden mit 6 ccm physiologischer Kochsalzlösung versetzt, wobei man eine Mischung erhält, welche dem Aussehen nach vollkommen dem nicht centrifugirten Blute gleicht.

Auf diese Mischung, wo der grösste Theil des Serums durch physiologische Kochsalzlösung ersetzt worden ist, *übt das Ricin augenblicklich seine charakteristische Wirkung aus,* und zwar in sehr hohem Grade.

Hiermit ist dargethan, dass ein Blutserum der zerstörenden Einwirkung, welche das Gift sonst auf die rothen Blutkörperchen desselben Blutes äussern würde, entgegenwirken kann.

Natürlicherweise wurde es jetzt von Interesse zu sehen, ob ein Blutserum auch auf Crotin eine solche antitoxische Wirkung haben könne. Um dies zu ermitteln, wird eine Reihe von Versuchen gemacht, von welchen ich die folgenden anführe.

Versuch 59. 5 ccm einer 3 %igen *Schweine*blutmischung werden mit einigen Tropfen Crotonextract versetzt, so dass eine deutliche Wirkung beinahe sofort eintritt. Dann wird die Probe filtrirt und das erhaltene klare Filtrat wird zu einer anderen Probe von 5 ccm derselben Blutmischung gesetzt: *keine Wirkung, nicht einmal nach einer Stunde*; erst mehrere Stunden später kann man eine schwache Wirkung beobachten.

Der Rückstand, der auf dem Filtrum erhalten wurde, und welcher natürlicherweise aus zusammengeklebten rothen Blutkörperchen besteht, wird mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen; die Waschflüssigkeit wird an einigen Cubikcentimetern verdünntes defibrinirtes Schweineblut geprüft: keine Wirkung tritt ein; eine solche tritt auch dann nicht ein, wenn der ganze erwähnte Rückstand zu derselben Probe zugesetzt wird.

Versuch 60.

I. Zu 5 ccm *Schweine*blutserum werden 10 Tropfen Wassercrotonextract gesetzt.

II. Zu 5 ccm physiologischer Kochsalzlösung werden ebenfalls 10 Tropfen dieses Extractes zugesetzt.

Diese beiden Proben bleiben 2 Stunden stehen[1]). Dann werden 2 Proben von einer 5 %igen Schweineblutmischung, jede von 5 ccm, aufgestellt. Zu einer dieser Blutmischungsproben wird nun die Probe II gesetzt; dabei entsteht sofort eine starke Wirkung. Zu der anderen Blutmischungsprobe wird die Probe I gesetzt: *keine sofortige Wirkung;* erst nach 5 Minuten zeigt sich eine äusserst schwache, kaum merkbare Wirkung, nach einer halben Stunde eine etwas deutlichere, aber noch schwache Wirkung, nach 12 Stunden eine stärkere, obgleich nicht so stark wie die mittelst Probe II erhaltene.

Versuch 61.

I. Zu 5 ccm *Schweine*blutserum werden 2 Tropfen Wassercrotonextract gesetzt; hernach[2]) wird die Hälfte dieser Probe zu 5 ccm einer 5 %igen Schweineblutmischung zugesetzt: *keine sofort sichtbare Wirkung, auch noch keine nach einer halben Stunde;* nach 3 Stunden ist eine schwache Wirkung eingetreten. Wenn nun die Probe filtrirt wird, erhält man ein von Blutkörperchen rothgefärbtes und sehr trübes Filtrat, welches jedoch nicht so reich an Blutkörperchen ist, wie das Filtrat einer auf dieselbe Weise behandelten Controllprobe (mit 2 Tropfen destillirten Wassers anstatt Crotonextractes).

II. Zu 5 ccm physiologischer Kochsalzlösung werden 2 Tropfen des eben erwähnten Crotonextractes gethan, und die Hälfte dieser Probe zu 5 ccm von der eben erwähnten Blutmischung gesetzt; hierbei tritt fast sofort eine deutliche, wenn auch etwas schwache Wirkung ein, die bald, nach ¼ oder ½ Stunde, stärker wird; die Probe wird nach 3 Stunden filtrirt, und man erhält dann ein beinahe ganz klares Filtrat.

Versuch 62.

I. Zu 5 ccm *Kaninchen*blutserum werden 0,5 ccm Kochsalzcrotonextract gesetzt.

[1]) Wie andere Versuche erwiesen, wird das Resultat dasselbe, wenn die Proben noch länger, nämlich 10—30 Stunden, stehen, oder wenn man sie gar nicht stehen lässt, sondern sie sofort zu den Blutproben zusetzt.

[2]) Das Resultat bleibt dasselbe, ob man die Probe eine kürzere oder längere Zeit stehen lässt.

II. Zu 5 ccm physiologischer Kochsalzlösung werden ebenfalls 0,5 ccm desselben Extractes gesetzt.

Dann werden sogleich 10 Tropfen der Probe I zu 5 ccm einer 3%igen *Kaninchen*blutmischung gesetzt: eine deutliche Wirkung zeigt sich nicht sofort, nach einer Stunde aber hat sich ein Theil der Blutkörperchen gelöst.

Von der Probe II werden ebenfalls 10 Tropfen zu 5 ccm derselben Kaninchenblutmischung gesetzt: *die Wirkung ist dieselbe wie im vorigen Falle.* In einer Controllprobe ohne Crotin zeigt sich keine Wirkung. Die Reste der Proben I und II bleiben dann 24 Stunden stehen, wonach mit denselben von Neuem ein gleicher Versuch gemacht wird: das Resultat wird ungefähr dasselbe wie vorher.

Versuch 63.

I. 5 ccm *Kaninchen*blutserum + 0,5 ccm Kochsalzcrotonextract.
II. 5 ccm physiologischer Kochsalzlösung + 0,5 ccm desselben Extractes.

Von der Probe I werden 10 Tropfen zu 5 ccm einer 3%igen *Schweine*blutmischung, und ebenfalls von der Probe II 10 Tropfen zu 5 ccm derselben Mischung gesetzt: *in beiden Fällen kleben die Blutkörperchen fast sofort zusammen und zwar ungefähr gleich stark*, möglicherweise etwas schwächer in derjenigen Probe, zu welcher 10 Tropfen von I zugesetzt wurden.

Die Reste der Proben I und II bleiben 24 Stunden stehen, wonach dieselben Versuche von Neuem gemacht werden: die Wirkung ist dieselbe wie vorher.

Aus den Versuchen 62 und 63 geht sonach hervor, dass Kaninchenblutserum nicht vermag die Wirkung des Crotins auf defibrinirtes Schweine- oder Kaninchenblut zu vernichten oder in erwähnenswerthem Masse abzuschwächen. Eine deutliche antitoxische Wirkung auf dieses Gift hat dagegen das Serum des Schweineblutes, welches offenbar in hohem Grade die Wirkung des Giftes auf die Blutkörperchen schwächen kann. Ist die Menge des angewandten Crotins sehr gering, so kann es fast ganz zerstört werden.

Dass auch die auflösende Wirkung des Crotins auf Kaninchenblutkörperchen durch das Vorhandensein von Schweineblutserum unmöglich gemacht wird, zeigt der Versuch 51.

Wie in den Versuchen 35 und 36 schon gesagt wurde, trat auch in nicht defibrinirtem Blute unter der Einwirkung des Crotins ein Zusammenkleben der rothen Blutkörperchen ein, *aber diese Zusammenklebung war viel schwächer als bei Behandlung einer gleichen Menge defibrinirten Schweineblutes mit derselben Menge Gift.* Dies kann wohl nicht anders erklärt werden, als dass das Plasma des Schweineblutes, wie das Serum desselben, die Wirkung des Crotins auf die Blutkörperchen sehr abschwächt oder derselben entgegenwirkt. Behandelt man defibrinirtes Schweine- oder Kaninchenblut mit dem Serum von den in den Versuchen 35 und 36 besprochenen Proben II, so tritt keine deutliche oder jedenfalls nur eine sehr schwache Wirkung ein, was aller Wahrscheinlichkeit nach darauf beruht, dass *das Plasma des Schweineblutes in noch höherem Grade als das Serum desselben die Crotonwirkung schwächt.*

Dass das Crotin jedoch auch auf nicht defibrinirtes Schweineblut wenigstens *in vitro* eine deutliche Wirkung ausübt, geht aus den erwähnten Versuchen ebenfalls hervor. Abgesehen davon, dass die Blutkörperchen, wie gesagt, etwas zusammengeklebt wurden, färbte sich der ganze Blutkuchen sehr bald dunkel (bläulich), während dies in den Controllproben nicht der Fall war. *Das Blut wurde in Folge der Wirkung des Giftes venös, und in der That scheint dies bei allen rothen Blutarten der Fall zu sein.* Das Crotin scheint also einen Theil

des Sauerstoffes des Oxyhämoglobins zu verzehren oder zu binden. Wir haben früher gesehen, dass grosse Mengen Sauerstoff die Wirkung des Crotins auf die Blutkörperchen befördern, dass vielleicht Vorhandensein von kleinen Mengen dieses Stoffes für die zusammenklebende Wirkung des Crotins (auf Blutkörperchen) nothwendig ist. Da, wie wir jetzt wissen, auch in nicht defibrinirtem Blute die Blutkörperchen durch Crotin zusammengeklebt werden (obwohl schwach), so ist es ja nicht unwahrscheinlich, dass unser Gift bei seiner Wirkung auf die Stromata der Blutkörperchen einen Theil des Sauerstoffes des Oxyhämoglobins verbraucht.

Versuch 64. Das Serum von der in dem Versuche 38 besprochenen Probe II, wo Crotin zu nicht defibrinirtem Kaninchenblut gesetzt worden war, wirkt deutlich zusammenklebend auf Schweineblutkörperchen ein; allmählig übt es auch die für das Crotin charakteristische Wirkung auf Kaninchenblut aus.

Das Plasma des Kaninchenblutes besitzt sonach nicht die Fähigkeit, Crotin zu zerstören; es scheint kaum die Wirkung desselben zu schwächen.

Versuch 65. Das Serum von der im Versuche 37 besprochenen Probe II, welche mit Crotonextract versetzt war, wirkt wie ein gewöhnliches, verdünntes Crotonextract sowohl auf Schweine- wie auf Kaninchenblut.

Aus diesem Versuche folgt, dass *das Plasma und das Serum des Hundeblutes das Crotin nicht zu zerstören vermögen;* sie scheinen kaum die Wirkung desselben abzuschwächen.

Aus Versuch 38 ergab sich, dass Crotin zusammenklebend auf die Blutkörperchen in nicht defibrinirtem Kaninchenblut wirken kann, obgleich, wie wir aus anderen Versuchen wissen, eine solche Crotinwirkung in dem defibrinirten Blute niemals eintritt. Es scheint also, als ob Kaninchenserum, obgleich es das Crotin nicht zerstört, doch verhindert, dass das Gift eine zusammenklebende Wirkung auf dessen Blutkörperchen ausübt. Dies erscheint eigenthümlich, wird aber durch den folgenden Versuch bestätigt.

Versuch 66. 50 ccm defibrinirtes *Kaninchen*blut werden mehrere Stunden centrifugirt, bis die Blutkörperchen sich vollständig abgesetzt haben.

Dann werden einige Cubikcentimeter der auf diese Weise erhaltenen Blutkörperchenmasse mit einem gleichen Volumen physiologischer Kochsalzlösung gemischt, wonach einige Tropfen Kochsalzcrotonextract zugesetzt werden: *jetzt tritt sofort eine starke Zusammenklebung oder Zusammenschmelzung der Blutkörperchen ein,* und nach ungefähr einer halben Stunde ist ein Theil der Blutkörperchen aufgelöst.

2. Die Wirkung des Crotonextractes auf Eiterkörperchen und lymphoide Zellen.

Weisse Blutkörperchen von Schweineblut etc. bekam ich nicht in genügender Menge, um darauf das Crotin prüfen zu können.

Um zu sehen, ob vielleicht Crotin oder Ricin auf Eiterkörperchen oder auf lymphoide Zellen aus Mesenterialdrüsen irgend eine Wirkung haben, wurden die folgenden Versuche gemacht.

Versuch 67. Die eine Lunge einer vielleicht an Phosphorvergiftung soeben gestorbenen Frau mit acuter Pneumonie wird folgendermassen verarbeitet.

Diejenigen Theile der Lunge, die sich in dem gelben Stadium der Pneumonie befinden, werden mit ein wenig physiologischer Kochsalzlösung verrieben. Hierbei werden die Eiterkörperchen in der Flüssigkeit suspendirt. Diese Flüssigkeit mit den suspendirten Eiterkörperchen wird durch Leinwand filtrirt, und dann das Filtrat auf ein gewöhnliches Papierfiltrum gebracht.

Der Rückstand auf dem Filtrum wird mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und endlich in etwa dem fünffachen Volumen physiologischer Kochsalzlösung suspendirt, wobei eine von Eiterkörperchen trübe, gelbliche Flüssigkeit erhalten wird. Nun werden folgende Proben gemacht.

I. 10 ccm dieser Flüssigkeit + 2 ccm eines Kochsalzricinusextractes, das in 1 ccm 0,01 g Ricin enthält.
II. 10 ccm derselben Flüssigkeit + 0,5 ccm des Ricinusextractes.
III. 10 ccm derselben Flüssigkeit + 2 ccm eines Kochsalzcrotonextractes, das in 1 ccm 0,009 g Crotin enthält.
IV. 10 ccm derselben Flüssigkeit + 2 ccm physiologischer Kochsalzlösung.

Schon nach etwa 5 Minuten ergiebt die Probe I deutliche, grosse, weisse Flocken, die allmählig zum Boden des Reagenzgläschens sinken, auch in II dieselbe Erscheinung, nur etwas später und nicht so reichlich wie in I. Die darüber befindliche Flüssigkeit wird unterdessen annähernd klar, wenigstens viel weniger trüb als in der Controllprobe (IV), wo auch ein Theil der Eiterkörperchen zum Boden sinkt, aber viel später und sehr unvollständig. Die Probe III verhält sich ganz wie die Controllprobe.

Bei mikroskopischer Untersuchung des Bodensatzes in Probe I erweist sich, dass die Eiterkörperchen zu grösseren zusammenhängenden, feinkörnigen Massen gleichsam zusammengeschmolzen sind; in der Controllprobe ist dies nicht der Fall. Beim Filtriren ergiebt die Probe I ein beinahe ganz klares Filtrat, die Controllprobe ein sehr trübes. Wiederholte Versuche ergaben dieselben Resultate.

Versuch 68. Lymphoide Zellen, aus den Drüsen der Radix mesenterii einer *Katze* erhalten, werden in physiologischer NaCl-Lösung suspendirt; dann wird diese Flüssigkeit mit Ricin und Crotin geprüft: auch hier giebt Ricin positive und Crotin negative Ergebnisse. Ebenso verhalten sich diese Gifte zu lymphoiden Zellen aus Mesenterialdrüsen eines *Hundes* und eines *Schweinchens*.

Das Crotin scheint sonach nicht die Fähigkeit zu haben, suspendirte Eiterkörperchen und lymphoide Zellen zusammenzukleben oder irgend eine andere Wirkung darauf auszuüben, während das Ricin, nach diesen Versuchen (67 und 68) zu urtheilen, derartige Zellen zu grösseren Massen zusammenkleben kann. Weitere Versuche nach dieser Richtung hin hat sich Prof. Kobert vorbehalten.

3. Die Wirkung des Crotonextractes auf Protoplasma.

Versuch 69. Einige Haare von den Staubfäden der *Tradescantia virginica* werden in einen Tropfen eines neutralen Kochsalzcrotonextractes gelegt, und gleichzeitig werden andere derartige Haare in einen Tropfen physiologischer Kochsalzlösung gelegt. Unter dem Mikroskope sieht man deutliche Protoplasmaströme in den Zellen beider Proben. *Nach einer halben Stunde aber haben die Strömungen in den Haaren, welche im Crotonextracte liegen, ganz aufgehört,* während die in der physiologischen Kochsalzlösung noch dieselben lebhaften Strömungen zeigen wie vorher; noch 1 Stunde später zeigen die Strömungen hier keine Veränderung.

Wenn man ähnliche Versuche mit den Wurzeln der *Valisneria spiralis* macht, in deren Zellen man deutliche Strömungen des Protoplasmas wahrnehmen kann, bekommt man ganz dasselbe Resultat.

Das Crotonextract wirkt also auch auf Pflanzenprotoplasma giftig, nur ist die Wirkung eine langsame.

4. Die Wirkung des Crotonextractes auf Milch und Kaseïnlösungen.

Versuch 70. Zu 20 ccm amphoter reagirender Milch wird 1 ccm frisch bereiteten, vollkommen neutralen Kochsalzcrotonextractes gesetzt. Die Probe wird alsdann in einen Thermostaten bei 38° C. gestellt.

Gleichzeitig wird eine Controllprobe von 20 ccm derselben Milch und 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung hingesetzt. Nach 2 Stunden keine deutliche Veränderung, *nach 4 Stunden ist die Probe mit dem Crotonextracte fest coagulirt;* aus der coagulirten Masse ist ein beinahe farbloses oder gelbliches Serum, *welches vollkommen neutral reagirt,* herausgedrungen.

In der Controllprobe ist keine merkbare Veränderung eingetreten.

Bei einem anderen Versuche trat die Gerinnung etwas früher (nach 3 Stunden) ein.

Bei ähnlichen Versuchen, die bei einer Zimmertemperatur von ca. 20° C. gemacht wurden, trat die Gerinnung erst nach viel längerer Zeit, etwa 8 Stunden, ein. Auch in diesen Fällen war die Coagulation offenbar durch das Crotin hervorgerufen; die Proben reagirten noch neutral, und in den entsprechenden Controllproben ohne Crotin war noch keine Veränderung eingetreten.

Dass es wirklich das Crotin ist, und nicht etwa eine andere Substanz des Crotonextractes, welche diese interessante Wirkung auf Milch hat, ist nicht zweifelhaft. Durch mehrere Versuche habe ich mich überzeugt, dass, so oft eine Lösung die charakteristische Crotinwirkung auf Blut hat, sie auch Milch gerinnen zu machen vermag, und dass, so bald die Crotinwirkung auf Blut und auf Thiere verloren gegangen ist, sie auch nicht mehr die Fähigkeit besitzt, Milch gerinnen zu machen. Ich habe mich auch davon überzeugt, dass sowohl Crotonglobulin wie Crotonalbumin diese Eigenschaft hat. Nach alledem scheint es mir wahrscheinlich, dass *das Crotin zu den ungeformten Fermenten oder Enzymen zu rechnen ist.*

Und in der That haben wir bereits in dem Vorhergehenden mehrere Eigenschaften des Crotins kennen gelernt, welche mehr oder weniger deutlich hierfür sprechen. Wir haben gesehen, dass eine Crotinlösung ihre Wirkung bei 69—70° C. verliert, dass das Crotin in trockenem Zustande erhitzt eine etwas höhere Temperatur vertragen kann, jedoch bei 110° C. zerstört wird. Wir haben ferner gesehen, dass seine Wirksamkeit auch z. B. von Alkohol, von schwachen Säuren und ziemlich schwachen alkalischen Lösungen leicht vernichtet oder geschwächt wird, dass es anderseits eine starke Wirkung auf Kaninchenblut ausüben kann, ohne selbst davon geschwächt oder verändert zu werden, dass es auf verdünntes, defibrinirtes Schweineblut eine starke Wirkung ausüben kann, selbst wenn es so verdünnt ist, dass die Blutmischung nur 1 g Crotin auf ca. 40000 ccm der Blutmischung enthält, ja dass eine bemerkbare Wirkung noch bei einer Verdünnung von 1 g Gift auf ca. 166000 ccm der Blutmischung eintritt. Dies alles sind ja Eigenschaften, die darauf hindeuten, dass wir es hier mit einem Ferment, oder wohl richtiger mit zwei Fermenten, beide von derselben Wirkung, aber vielleicht nicht von derselben Wirkungskraft, zu thun haben. Wie man aus dem Vorhergehenden ersieht, habe ich versucht, das Crotin chemisch zu analysiren. Nach diesen Versuchen zu urtheilen, sollte nun das eine dieser Fermente ein Albumin, das andere ein Globulin sein. Im Allgemeinen weiss man ja nicht, was Fermente, chemisch genommen, sind. Eines der reinsten Fermente, welche jemals

dargestellt worden sind, dürfte das von Sundberg hergestellte Pepsin sein. Sundberg's Pepsin „verhielt sich den meisten Eiweissreagentien gegenüber negativ und scheint also kein echter Eiweisskörper zu sein“ [1]). Aber dies beweist natürlich nicht, dass nicht andere Fermente wirkliche Eiweisskörper sein können. Was z. B. das Fibrinferment betrifft, so scheint dies, nach neueren Untersuchungen zu urtheilen, aller Wahrscheinlichkeit nach ein wirklicher Eiweisskörper zu sein [2]). Im Uebrigen muss man vielleicht, wie Nencki [3]) hervorhebt, den Begriff Ferment in weiterem Sinne nehmen, als man gewöhnlicherweise thut.

Etwas eigenthümlich dürfte es indessen vorkommen, dass hier *zwei* Fermente von *einer und derselben* Wirkung, ein Albumin und ein Globulin, vorliegen sollten. Ich kam zu Anfang meiner Studien über das Crotin auf den Gedanken, dass man es hier vielleicht mit zwei Fermenten, aber von *verschiedener* Wirkung, zu thun habe. Als ich nämlich fand, dass das Crotonextract die Blutkörperchen des Schweines zu schwerlöslichen Klumpen zusammenkleben konnte, dagegen Kaninchenblutkörperchen auflöste, kam ich auf den Gedanken, dass sich darin vielleicht zwei Fermente befänden, ein proteolytisches, welches vorzugsweise auf die wenig widerstandsfähigen Kaninchenblutkörperchen wirke, und ein gerinnenmachendes, welches auf solche Blutkörperchen wirke, die einen Eiweisskörper enthielten, der in Folge seines molekulären Baues leicht von diesem Ferment angegriffen wird. Es ist mir aber nicht gelungen, aus dem Crotin oder dem Crotonextracte zwei Fermente von *ungleicher* Wirkung zu isoliren. Ob sich wirklich hier Fermente von *ungleicher* Wirkung finden sollten, kann nur durch fortgesetzte Studien entschieden werden. Gegenwärtig muss ich nach den Erfahrungen, die ich gewonnen habe, dafür halten, dass *das Crotin aus wenigstens zwei gleichwirkenden Fermenten besteht, die sich zu chemischen Reagentien wie Eiweisskörper verhalten.*

Dass das Crotin Fermentwirkung besitzt, wird durch die folgenden Versuche weiter bestätigt.

Versuch 71. Das Milchserum, welches, wie im nächstvorhergehenden Versuche erwähnt wurde, durch die gerinnenmachende Wirkung des Crotins auf Milch entstanden war, zeigt auch bei Prüfung an Schweine- und Kaninchenblut die charakteristischen Wirkungen des Crotins, *und zwar in gleich hohem Grade wie die mit Crotonextract versetzte Milch unmittelbar nach Zusatz des Giftes.*

Wie bekannt, verhalten sich die neutralen Kaseïnlösungen zu dem Labferment ungefähr auf dieselbe Weise wie Milch: aus einer solchen Lösung coagulirt das Kaseïn unter Einwirkung des Chymosins. An einer solchen Lösung lässt sich dann näher studiren, wie das Ferment hierbei wirkt. Nach Arthus [4]) wird hierbei das Kaseïn in zwei Eiweisskörper gespalten, einen unlöslichen, Kaseum oder Parakaseïn (Hammarsten's Nomenclatur), das den ausfallenden Käse bildet, und welches den ungleich grösseren Theil des gespaltenen Kaseïns ausmacht, und einen anderen löslichen, eine Albumose, welche bei der Spaltung nur in sehr geringer Menge gebildet wird. Es war nun von

---

[1]) Vergl. Hammarsten, Lehrbuch der physiologischen Chemie, dritte Auflage (1895), p. 234.

[2]) Vergl. Hammarsten, op. cit., p. 102.

[3]) Siehe Correspondenzblatt für Schweizer Aerzte, XX. Jahrg., 1890, p. 739.

[4]) Arthus, Elemente der physiologischen Chemie (Leipzig 1895), p. 191.

Interesse zu sehen, ob möglicherweise das Kaseïn sich auf diese Weise verhalte, wenn man Crotin auf dasselbe einwirken lässt. Zu diesem Zwecke wurde nun folgenderweise verfahren.

Versuch 72. Aus einem im Handel vorkommenden, verhältnissmässig sehr reinen Kaseïn, in dem physiologisch-chemischen Laboratorium des Dr. G. Grübler in Leipzig hergestellt, wird eine neutrale Lösung auf folgende Weise bereitet. Das Kaseïn wird unter tropfenweisem Zusatz von Kalilauge in Wasser gelöst, bis eine ziemlich concentrirte Lösung erhalten wird, die äusserst schwach alkalisch reagirt. Nach Filtriren wird das Filtrat durch Zusatz einer geringen Menge verdünnter Phosphorsäure genau neutralisirt. Zu 20 ccm dieser Lösung werden ungefähr 20 Tropfen eines frisch bereiteten, neutralen Kochsalzcrotonextractes gesetzt; die Lösung zeigt hierbei keine Veränderung. Unmittelbar nach Zusatz des Crotonextractes werden ein paar Cubikcentimeter der Lösung abgetrennt und mit einer passenden, geringen Menge Essigsäure versetzt, wobei sofort ein reichlicher, käseartiger Niederschlag entsteht. Nach Abfiltriren dieses Niederschlages erhält man ein wasserklares Filtrat, *welches nur eine sehr schwache, erst nach Erwärmung eintretende Biuretreaction giebt.*

Ungefähr 10 ccm der mit Crotonextract versetzten Kaseïnlösung werden nun in einen Thermostaten bei einer Temperatur von + 38° C. gestellt, und gleichzeitig wird eine ebenso grosse Controllprobe der neutralen, aber nicht mit Crotonextract versetzten Kaseïnlösung hineingesetzt (auch diese Lösung giebt nach vollständiger Ausfällung des Kaseïns eine sehr schwache Biuretreaction, wenn man die Probe erwärmt); zu dieser Controllprobe werden 10 Tropfen physiologischer Kochsalzlösung hinzugefügt. Nach ungefähr 4 Stunden werden die Proben untersucht. Sie zeigen dem Aussehen nach keine andere Veränderung, als dass die Probe mit dem Crotonextracte etwas undurchsichtiger geworden ist. Diese Probe reagirt nun äusserst schwach alkalisch. Einige Cubikcentimeter dieser Probe werden nun auf dieselbe Weise wie vorher mit einer geringen Menge Essigsäure zum Ausfällen des Kaseïns resp. des Parakaseïns versetzt. *Es zeigt sich nun, dass zum Ausfällen mehr Essigsäure als vorher erforderlich ist und ferner, dass, nachdem man so viel Essigsäure zugesetzt hat, dass nicht mehr eine Spur von Niederschlag zu erhalten ist, das Filtrat von dem Niederschlage doch eine sehr starke Biuretreaction giebt, und zwar schon bei Zimmertemperatur.* Die Controllprobe verhält sich ungefähr auf dieselbe Weise wie vorher, das Eiweiss kann hier beinahe vollständig ausgefällt werden.

Während der Digestion mit dem Crotin muss sich wohl somit in der Probe mit dem Crotonextracte ein neuer Eiweisskörper gebildet haben, der nicht mit Essigsäure ausgefällt werden kann. Setzt man zu der Probe eine Spur von Chlorcalciumlösung, so erhält man sofort einen reichlichen Niederschlag (von Kaseïn oder Parakaseïn). Ich konnte jedoch nicht finden, dass zum Erhalten dieses Niederschlages jetzt wesentlich *weniger* Chlorcalcium erforderlich gewesen wäre als vor der Digestion.

Wenn man dann die Proben noch einige Stunden im Thermostat stehen lässt, nimmt die Probe mit dem Crotonextracte allmählig das Aussehen von fetthaltiger Milch an und zeigt eine weisse Trübung, und schliesslich setzt sich ein weisser, käseähnlicher Niederschlag ab. Nunmehr ist auch die Controllprobe etwas trüb geworden, hat aber nicht das weisse, milchartige Aussehen, wie es die Probe mit dem Crotonextracte angenommen hatte, und kein deutlicher, weisser Niederschlag hat sich abgesetzt. Aus der Probe mit Crotonextract wird das Eiweiss *so vollständig wie möglich* mittelst Essigsäure ausgefällt. Das Filtrat giebt eine *sehr starke* Biuretreaction. Ein anderer Theil des Filtrates wird neutralisirt, gekocht, und eine Spur von Essigsäure zugesetzt, aber keine Gerinnung tritt ein. Auch die Controllprobe ergiebt jetzt, nach Ausfällung des Eiweisses mittelst Essigsäure, eine Biuretreaction ohne Erwärmung der Probe, diese Reaction ist aber *viel schwächer* als diejenige, die man mit dem Filtrat von der mit Crotin und später mit Essigsäure behandelten Probe erhielt.

Wenn ich das Verhalten zum Chlorcalcium ausnehme, scheint also eine Kaseïnlösung, die mit Crotin behandelt wird, dasselbe Verhalten aufzuweisen wie bei Behandlung mit Chymosin (nach Arthus), und zwar dasselbe Verhalten, welches Arthus als Stütze für seine

Ansicht anführt, dass das Lab bei seiner gerinnenmachenden Wirkung das Kaseïn in zwei Eiweisskörper spalte. Ob Arthus' Ansicht genügend bewiesen sei, ist eine Frage, die ich nicht beantworten kann. Jedenfalls zeigt dieser Versuch aber, dass eine Kaseïnlösung, die mit Crotin behandelt wird, sich ungefähr auf dieselbe Weise zu verhalten scheint, wie eine derartige Lösung, mit Lab behandelt. Ist denn das Crotin möglicherweise mit Lab identisch? Gegen eine solche Annahme spricht schon der Umstand, dass das Crotin längere Zeit als das Lab braucht, um eine gewisse Menge Milch gerinnen zu machen; und um zu beweisen, dass sie nicht identisch sein können, braucht man nur Lab auf defibrinirtes Schweineblut zu prüfen; es übt keine Wirkung auf dasselbe aus.

Dagegen scheint das Chymosin auf defibrinirtes Kaninchenblut möglicherweise dieselbe Wirkung wie Crotin zu haben, obwohl jedenfalls eine viel schwächere [1]).

Durch Untersuchungen, die vor mehreren Jahren von H. Rödén [2]) in Hammarsten's Laboratorium gemacht wurden, ist die interessante Thatsache nachgewiesen worden, dass Blutserum die gerinnenmachende Wirkung des Labes auf Milch vernichten kann. In dieser Hinsicht *am stärksten* wirkten das Pferdeserum und das *Schweineserum; das Kaninchenserum war fast unwirksam.* Wir haben in dem Vorhergehenden gesehen, dass Schweineserum und Kaninchenserum auch dem Crotin gegenüber sich ähnlich verhalten. Hier haben wir also noch eine interessante Analogie zwischen dem Chymosin und dem Crotin.

IV. Pharmakologischer Theil.

1. Wirkung auf kaltblütige Thiere.

a) Wirkung auf Frösche.

α) Allgemeinerscheinungen.

Versuch 73. *Rana temporaria,* Gewicht 40 g.

6. XII. 1896. Vorm. 9 h. 10 m. In den Rückenlymphsack wird 0,3 ccm Crotonextract, das in 1 ccm 0,015 g Crotin enthält, eingespritzt.

Vorm. 9 h. 30 m. Die Respiration scheint etwas angestrengt zu sein, Frequenz 68 (sie war vor der Vergiftung 80); das Thier kann Sprünge machen, aber nicht so kräftig wie vorher, es kann die Beine vollständig an den Rumpf ziehen, dies geschieht jedoch langsam und mit Schwierigkeit; die Reflexe unverändert; das Thier sitzt meist still.

Vorm. 10 h. Liegt regungslos, mit dem ganzen Rumpf auf der Unterlage ruhend, sträubt sich sehr einen Sprung zu thun; Respirationsfrequenz 60; im Uebrigen unverändert.

Vorm. 11 h. 45 m. Respiration etwas unregelmässig, bisweilen normal tiefe Inspirationen, bisweilen sehr schwach, oberflächlich; Frequenz 54; im Uebrigen keine Veränderung.

---

[1]) Siehe Hildebrandt, Zur Kenntniss der physiologischen Wirkung der hydrolytischen Fermente. Virchow's Archiv Bd. 121 (1890), p. 30.

[2]) Siehe Upsala Läkareförenings Förhandlingar Bd. 22, Heft 10 (1887); Refer. Schmidt's Jahrbücher 1887, p. 115.

Nachm. 1 h. 30 m. Respiration besser; Frequenz 80.
Nachm. 8 h. Keine Veränderung.
7. XII. Vorm. 10 h. Scheint fast ganz munter zu sein und bleibt so.
Toxische Dosis pro Kilo Körpergewicht: 0,112 g.

Versuch 74. *Rana temporaria*, Gewicht 41 g.

4. XII. 1896. Nachm. 1 h. 10 m. In den Rückenlymphsack 0,7 ccm eines Crotonextractes, der in 1 ccm 0,015 g Crotin enthält. Das Thier wird fast sofort träge, dreht sich langsam und mit Schwierigkeit aus der Rückenlage. Reflexe normal.

Nachm. 1 h. 30 m. Liegt regungslos, mit dem ganzen Rumpfe auf der Unterlage ruhend, und mit geschlossenen Augen, verträgt lange Rückenlage, macht keine Sprünge, zieht langsam und mit Schwierigkeit die Beine an den Rumpf, und zwar zuerst das eine, dann, nach einer Weile, das andere; Respiration oberflächlich und etwas beschleunigt.

Nachm. 1 h. 35 m. Verträgt Rückenlage; macht einige Versuche, die Beine an den Rumpf zu ziehen, was nicht vollständig gelingt; Athmungsbewegungen kaum wahrnehmbar.

Nachm. 1 h. 45 m. Macht keine spontanen Bewegungen; keine Respirationsbewegungen; Reflexe unverändert.

Nachm. 1 h. 50 m. Wird gefenstert, wobei das Thier ein paar Male mit den hinteren Extremitäten zuckt (der Schmerzsinn beibehalten?). Das Herz arbeitet leidlich gut, wiewohl langsam, die Frequenz ist 26 in der Minute; Reflexe etwas gemindert; öffnet ein paar Male die Augen.

Nachm. 2 h. Die Herzthätigkeit bedeutend vermindert, Frequenz 20—22. Aus Vena subclavia sin. wird ein Bluttropfen genommen, der sofort unter dem Mikroskop untersucht wird: die Blutkörperchen sind etwas unregelmässig und ein Kern lässt sich nicht mehr erkennen. Reflexe vermindert.

Nachm. 2 h. 5 m. Die Herzthätigkeit hat fast aufgehört; die Reflexe sehr schwach.

Nachm. 2 h. 35 m. Keine Herzthätigkeit; keine deutlichen Reflexe; die Muskeln der Extremitäten reizbar bei 19 cm Rollenabstand, Nervus ischiadicus bei 11, das Rückenmark bei 8, das Gehirn bei 6 (das Thier reckt dabei die hinteren Extremitäten aus und krümmt den Rumpf; als ein noch stärkerer Strom über das Gehirn applicirt wird, schreit es auf).

Nachm. 5 h. Die Muskeln reizbar bei 14 cm Rollenabstand, Nervus ischiadicus bei 10, das Rückenmark bei 8, das Gehirn schwach reizbar bei 1. Das Herz hat wieder angefangen zu arbeiten, obwohl sehr schwach, Frequenz 16; keine deutlichen Reflexe.

5. XII. Vorm. 11 h. Die Muskeln reizbar bei 11 cm, Nervus ischiadicus bei 5, das Rückenmark bei 4, das Gehirn nicht reizbar (bei Reizung über dem Gehirn thun sich die Augenlider auf, die Bulben dringen etwas hervor, aber in Rumpf und Extremitäten tritt keine Reaction ein). Das Herz steht in Diastole.

Nachm. 3 h. Die Muskeln reizbar bei 9, Nervus ischiadicus bei 5, das Rückenmark bei 3, bei starker Reizung über dem Gehirn treten die oben erwähnten Symptome bei den Augen ein.

Nachm. 7 h. Die Muskeln reizbar bei 8, Nervus ischiadicus nicht reizbar, wohl aber seine Aeste, Rückenmark und Gehirn nicht reizbar (aber bei Reizung über dem Gehirn treten noch die genannten Reactionen bei den Augen ein).

6. XII. Vorm. 9 h. Die Muskeln reizbar bei 4, bei Reizung über dem Gehirn keine Reaction seitens der Augen, und bei Reizung peripherischer Nerven überhaupt keine Reaction.

Nachm. 2 h. Bei Anbringung möglichst starken Stromes tritt eine sehr schwache Contraction einiger von den Muskeln der Extremitäten ein, die sich abnorm fest anfühlen.

Nachm. 5 h. Keine Reizbarkeit der Muskeln, die etwas hart und fest sind.
Letale Dosis pro Kilo Körpergewicht: 0,23 g.

Versuche an anderen Individuen von *Rana temporaria* ergaben ähnliche Resultate. — Dosen von 0,10—0,12 g Crotin pro Kilo Körpergewicht genügen nicht, die Thiere zu tödten. Sie werden nur träger und etwas schwach, bekommen eine gewisse Abneigung, spontane Bewegungen auszuführen, und die Respirationsbewegungen werden er-

schwert. Sonst treten keine deutlichen Symptome ein, und die Thiere werden nach einigen Stunden wieder munter.

Kommen dagegen grosse Dosen, 0,20—0,25 g pro Kilo Körpergewicht, zur Verwendung, so treten sehr schnell schwere, mit dem Tode des Thieres endigende Vergiftungssymptome ein. Fast unmittelbar nach der Vergiftung zeigt es eine unverkennbare Abneigung spontane Bewegungen auszuführen. Es macht keine Sprünge, wenn es nicht beunruhigt oder gereizt wird; die Bewegungen sind langsam und geschwächt (die elektrische Reizbarkeit des neuromusculären Systems scheint noch nicht geschwächt zu sein), und bald darauf werden auch die Respirationsbewegungen erschwert. Dieser Zustand verschlimmert sich bald, so dass das Thier schon etwa eine halbe Stunde nach der Vergiftung keine spontanen Bewegungen zu machen vermag (abgesehen vom Oeffnen und Schliessen der Augen), und auch die Respirationsbewegungen hören auf, während sich die Reflexe noch kaum vermindert haben und das Herz noch arbeitet, wiewohl mit schwächeren Contractionen und etwas geringerer Frequenz als normalerweise, insbesondere ist die zur Erweiterung der Kammern nöthige Zeit etwas verlängert; der Schmerzsinn scheint bewahrt zu sein. Erst ein wenig später, etwa 1 Stunde nach der Vergiftung sind auch die Reflexe deutlich vermindert; zu gleicher Zeit nimmt auch die Herzthätigkeit immer mehr ab, bis sie nach etwa 1½ Stunden ganz aufhört, und das Herz in Diastole steht. Auch nachdem keine Reflexe mehr stattfinden, bleibt das Rückenmark, ebenso wie Nerven und Muskeln, für elektrischen Strom reizbar, falls dieser hinreichend stark ist. Noch einige Stunden nach dem gänzlichen Aufhören aller spontanen Bewegungen (mit Ausnahme der Augenbewegungen) ist das Gehirn noch für faradischen Strom reizbar, dazu gehört jedoch ein verhältnissmässig sehr starker Strom, und bald findet auch beim stärksten Strom keine deutlich wahrnehmbare Reaction bei Reizung des Gehirns statt. Geraume Zeit, etwa 24 Stunden oder mehr, nach dem Aufhören der Reizbarkeit des Gehirns bekommt man bei elektrischer Reizung des Rückenmarks deutliche Reactionen, und einige oder mehrere Stunden nachdem das Rückenmark aufgehört hat reizbar zu sein, büssen auch gröbere Nervenstämme, später auch Nervenäste ihre Reizbarkeit ein. Am spätesten verlieren die Muskeln ihre Reizbarkeit. Bei starkem Strom können sie bisweilen noch 24 Stunden reagiren, d. h. zu einer Zeit, wo gröbere Nerven, wie z. B. der Nervus ischiadicus, ihre Reizbarkeit bereits gänzlich eingebüsst haben. Nachdem die Reizbarkeit der Muskeln fast ganz aufgehört hat, fühlen sie sich abnorm fest an und werden dann nach und nach immer fester und härter.

Verwendet man bei den Versuchen mittelgrosse oder verhältnissmässig ziemlich kleine Dosen, z. B. 0,15 g pro Kilo Körpergewicht, so treten dieselben Symptome wie die soeben angeführten ein, und zwar in gleicher Reihenfolge, aber die Lähmungssymptome stellen sich dabei weniger schnell ein. Das Herz kann in solchen Fällen lange arbeiten, 24 Stunden oder vielleicht sogar noch länger nach dem gänzlichen Aufhören aller spontanen Bewegungen (mit Ausnahme der vorhin erwähnten Augenbewegungen) und der Respirationsbewegungen. — Es verdient bemerkt zu werden, dass die Thiere die Augen noch mehrere Stunden lang, wie es scheint, spontan öffnen und

schliessen können, nachdem alle anderen spontanen Bewegungen aufgehört haben.

Esculenten verhalten sich nach meinen Versuchen ungefähr ebenso wie Temporarien. Bei Verwendung von verhältnissmässig grossen Dosen hört die Herzthätigkeit ziemlich bald auf (nach 3—5 Stunden), bei kleineren Dosen nach 10 Stunden oder später. Aber die Esculenten scheinen für das Gift etwas empfindlicher zu sein als die Temporarien. Kleinste tödtende Dosis war ungefähr 0,1 g pro Kilo Körpergewicht.

Bei der Section der vergifteten Frösche sieht man häufig, wenigstens bei den Esculenten, kleine Klümpchen von zusammengeklebten rothen Blutkörperchen aus den Gefässen herausdringen. Der Oesophagus und der Magen enthalten bisweilen blutfarbigen Schleim, und die Schleimhaut ist oft etwas hyperämisch. Ausserdem findet man bisweilen im Darm und besonders in den Eileitern zerstreute, kleine punktförmige Ekchymosen (unter der Schleimhaut). Bei Anwendung kleiner Dosen findet man kaum irgend welche makroskopischen Veränderungen.

Versuchen wir jetzt die bei crotinvergifteten Fröschen auftretenden Symptome etwas näher zu analysiren.

β) Wirkung auf das Blut der Frösche.

Ich habe im Vorhergehenden bereits erwähnt, dass in einem Bluttropfen, der einer mit Crotonextract vergifteten *Rana temporaria* entnommen wurde, die rothen Blutkörperchen 50 Minuten nach der Vergiftung abnorm waren; ihre Form und Structur waren verändert. Man erzielt die nämliche Einwirkung auf das Blut jener Thiere, wenn man unter dem Mikroskope einen Tropfen Crotonextract auf einen Tropfen defibrinirtes Blut einwirken lässt. Die Blutkörperchen nehmen sofort eine etwas veränderte Gestalt an, sie werden weniger abgeplattet als normalerweise, sie nehmen einen eiförmigen oder unregelmässigen Umriss an, und die Differenzirung zwischen dem Kern und dem übrigen Theil des Blutkörperchens schwindet; zugleich zeigen sie eine gewisse Neigung sich zusammenzukleben, jedoch, wie es scheint, nicht in demselben Grade wie bei den Blutkörperchen von *Rana esculenta*. Dass eine, wenngleich weniger kräftige Einwirkung auf die Blutkörperchen des Frosches auch innerhalb der Gefässe stattfindet, davon kann man sich überzeugen durch mikroskopische Untersuchung des in den Mesenterial- und Pulmonalgefässen befindlichen Blutes crotinvergifteter Frösche. Bekanntlich hat Holmgren[1]) eine Methode beschrieben, mit deren Hülfe man die Circulation in der Froschlunge bequem studiren kann, und Thoma[2]) hat einen „Objectträger für das Froschmesenterium" angefertigt, der sich zum Studium des circulirenden Blutes im Mesenterium des Frosches gut eignet. Durch eine an

---

[1]) Fr. Holmgren, Methode zur Beobachtung des Kreislaufs in der Froschlunge. Leipzig 1871.

[2]) Siehe Virchow's Archiv Bd. 65. Vergl. auch Schumacher, Pharmakologische Studien über die Auswanderung farbloser Blutkörperchen (Arbeiten des pharmakologischen Institutes zu Dorpat, X, 1894).

den Träger befestigte Glasröhre, die mittelst eines Kautschukschlauches mit einem physiologische Kochsalzlösung enthaltenden Trichter oder dergleichen in Verbindung gebracht wird, kann man eine derartige Lösung ununterbrocheu auf das Mesenterium hinunterträufeln lassen und es dadurch eine längere Zeit vor dem Austrocknen schützen.

Will man nun mit Anwendung von Holmgren's Methode die Einwirkung des Giftes auf die Blutkörperchen des Frosches studiren, so kann man zuerst dem Thiere eine ziemlich grosse Dosis geben und dann, nachdem die Lähmungssymptome eingetreten sind, die Lunge aufblähen und sie unter das Mikroskop legen. Eine oder ein paar Stunden nach der Vergiftung habe ich in solchen Präparaten deutlich gesehen, dass die Blutkörperchen nicht mehr normal waren, sondern dieselben Veränderungen aufwiesen, die sich, wie vorhin erwähnt, in einem z. B. aus der Vena subclavia eines vergifteten Frosches entnommenen Bluttropfen zeigen.

In corpore jedoch traten diese Veränderungen nicht so deutlich hervor. Die Neigung der Blutkörperchen, zusammenzukleben, lässt sich am Mesenterium besser beobachten. Ich habe dabei zuerst die Thiere curarisirt (unter Verwendung einer möglichst geringen Menge Curare), darauf auf gewöhnliche Weise das Thier unter das Mikroskop placirt und ihm dann subcutan eine grosse Dosis Kochsalzcrotonextract injicirt. Nach Verlauf einer oder einiger Stunden kann man auch hier beobachten, wie die Blutkörperchen nicht mehr ihre normale Gestalt haben, und wie die Grenzen zwischen dem Kerne und den übrigen Theilen des Blutkörperchens zerfliessen; in einer Anzahl der gröberen Gefässe, wo der Blutstrom nicht so schnell ist, bilden sich oft kleine Klümpchen in Folge des Zusammenklebens mehrerer rother Blutkörperchen. Das habe ich wenigstens bei *Rana esculenta* beobachtet. Bisweilen kann man in solchen Präparaten auch sehen, wie Blutkörperchen an der einen oder der anderen Stelle aus einem Gefässe herausdringen und eine Ekchymose bilden.

Nach und nach nimmt die Circulationsschnelligkeit immer mehr ab, und die Gefässe bleiben mit theilweise zusammengeklebten Blutkörperchen angefüllt, deren Structur mehr oder weniger verändert ist.

γ) Wirkung auf das Herz der Frösche.

Bei der Erörterung der bei einem crotinvergifteten Frosche auftretenden Symptome haben wir gesehen, dass bei Verwendung relativ kleiner Dosen das Herz ziemlich lange fortfahren kann zu schlagen. Schliesslich nimmt jedoch allmählig die Thätigkeit des Herzens ab, indem die Contractionen schwächer und langsamer werden. Nach grossen Dosen nahm die Herzthätigkeit viel früher ab, jedoch immer erst, nachdem Respirationsbewegungen und spontane Bewegungen aufgehört hatten.

Versuch 75. Um näheren Aufschluss über die Frage nach der etwaigen specifischen Einwirkung des Crotins auf das Herz zu erlangen, werden Versuche an dem Froschherzen von Williams gemacht. Dabei muss als Nahrungslösung entweder Gummi verwendet werden oder auch eine Blutsorte, die, soviel man sehen kann, keine nennenswerthe Einwirkung durch das Crotin erleidet, und deren Serum der Wirkung des Crotins nicht entgegenwirkt. Ich verwendete eine Mischung

von 60 Theilen defibrinirten Katzenblutes und 40 Theilen physiologischer Kochsalzlösung. Der von mir benutzte Williams'sche Apparat hatte dieselbe Construction wie der in Kobert's Intoxicationen (1893) S. 125 beschriebene und abgebildete. Die Anordnung war die gewöhnliche. Beide Kugelreservoire wurden mit der Blutmischung fast gefüllt, und zu dem einen wurden ungefähr 0,5 ccm Kochsalzcrotonextract (0,007 g Crotin) zugesetzt.

Zeit	Pulsfrequenz in 1 Minute	Blutvolumen in ccm	Bemerkungen
12 h. 25 m.	32	7	Blutmischung ohne Gift.
26 m.	32	8	Blutmischung mit Gift.
27 m.	32	8	
33 m.	36	4	
34 m.	36	4	
35 m.	32	5	
36 m.	36	4	
37 m.	32	4	
38 m.	32	1	Die Contractionen sehr schwach, fast
39 m.	32	0	völliger Stillstand.
45 m.	28	6	Blutmischung ohne Gift wird durch-
46 m.	28	6	geleitet; das Schlagen wird kräftiger.
47 m.	32	6	
48 m.	32	6	
49 m.	32	6	
50 m.	32	—	
51 m.	36	6	
1 h. 06 m.	36	7	
07 m.	36	8	
10 m.	36	3	Blutmischung mit Gift. Die Contrac-
11 m.	40	6	tionen des Herzens werden schwach.
12 m.	40	6	
13 m.	40	6	
14 m.	40	5	
15 m.	40	5	
16 m.	36	7	
22 m.	36	6	
23 m.	36	7	
24 m.	36	6	
25 m.	36	6	
28 m.	36	7	Blutmischung ohne Gift. Die Contrac-
29 m.	36	8	tionen werden kräftiger.
30 m.	40	8	
31 m.	40	8	
35 m.	36	5	Blutmischung mit Gift. Die Contrac-
36 m.	38	4,4	tionen werden schwächer.
37 m.	38	4,4	
38 m.	38	5,6	Blutmischung ohne Gift.
39 m.	40	5	
40 m.	38	5,8	
41 m.	40	6	
42 m.	40	5,8	
45 m.	40	7	
46 m.	40	7	
47 m.	40	7	
48 m.	44	7	Der Versuch wird abgebrochen.

Der Versuch zeigt, dass das Gift die Arbeitsfähigkeit des Herzens mehr oder weniger herabzusetzen vermag. Die Contractionen werden schwächer, so dass das Herz nicht im Stande ist, so viel Blut durchzutreiben, wie wenn es mit der normalen Blutmischung ernährt wird. Dabei wird aber der Rhythmus des Herzens in keinem erheblichen Grade verändert. Dies spricht entschieden zu Gunsten der Ansicht, dass die Einwirkung des Crotins auf das Herz auf einer Einwirkung auf dessen Muskulatur beruht. Bei anderen Versuchen, bei denen grössere Dosen Crotin als im Versuche 75 zur Verwendung kamen, ergab sich ein ähnliches Resultat; die Contractionen nahmen an Stärke ab, oft bis zum fast völligen Stillstand (in Diastole), ohne dass sich die Frequenz in nennenswerthem Grade verringert oder vermehrt hätte. — Im Folgenden werden wir sehen, dass das Crotonextract bei localer Wirkung auf isolirte Muskeln diese starr und schliesslich unerregbar für den elektrischen Strom macht. Aehnliche Erscheinungen treten ein, wenn man ein isolirtes Froschherz einige Zeit in einem Kochsalzcrotonextract liegen lässt. Allmählig wird es starr und büsst seine Reizbarkeit ein, während ein anderes, das man in physiologischer Kochsalzlösung liegen lässt, auf einen Strom von derselben Stärke noch reagirt. Es dürfte daher keinem Zweifel unterliegen, dass die schwächende Einwirkung, die eine genügend starke Dosis Crotin auf die Leistung des Williams'schen Froschherzens ausübt, als eine Einwirkung auf dessen Muskulatur zu deuten ist. Die Schwäche der Herzthätigkeit, die bei Anwendung grosser subcutanen Dosen an Fröschen ziemlich bald eintrat, dürfte wohl, wenigstens zum Theil, ebenfalls einer directen Einwirkung des Giftes auf die Muskulatur des Herzens zuzuschreiben sein.

δ) Wirkung auf das centrale Nervensystem der Frösche.

Bei den vorhin erwähnten Versuchen an Fröschen traten Symptome auf, die zur völligen Evidenz darthaten, dass das centrale Nervensystem, wenigstens das Gehirn, angegriffen worden war. Schon eine gewisse Stumpfheit, eine unverkennbare Abneigung gegen spontane Bewegungen [1]), die sich fast unmittelbar nach der Vergiftung zeigte, weist auf eine deprimirende Einwirkung auf das Gehirn hin, und die Schwächung und das (schliessliche) Schwinden aller Bewegungsfähigkeit beim Vorhandensein der Reizbarkeit des Rückenmarks, der Nerven und Muskeln müssen natürlich auf einer lähmenden Einwirkung auf die motorischen Centra des Gehirns beruhen, einer Lähmung, der keine Reizungssymptome vorausgehen. Man kann daher die Frage aufwerfen, ob diese Lähmung das Ergebniss einer *directen* Einwirkung des Giftes auf die Ganglienzellen des Gehirns sei, oder ob sie möglicherweise darauf beruhen könne, dass das Gift die Blutkörperchen schädigt und sie untauglich macht, zu functioniren und das centrale Nervensystem mit der nöthigen Menge Sauerstoff zu versehen. Gegen die letztere Annahme sprechen mehrere Umstände. Bekanntlich kann man einen Frosch seiner ganzen Blutmenge berauben und diese durch

---

[1]) Wie wir weiter unten sehen werden, tritt dieses Symptom bei Warmblütern stärker hervor.

physiologische Kochsalzlösung ersetzen; der Frosch bleibt dessenungeachtet 1—2 Tage am Leben[1]), und Lähmungssymptome der erwähnten Art treten dabei nicht auf. Es ist also wohl *von vornherein* höchst unwahrscheinlich, dass die in Rede stehende Crotinlähmung, die fast unmittelbar nach der Vergiftung stattfindet, auf der schädlichen Einwirkung des Giftes auf das Blut des Thieres beruhen sollte. Es liesse sich jedoch denken, dass sie vielleicht theilweise darauf beruhe. Ein Mittel, sich in dieser Frage Gewissheit zu verschaffen, dürfte uns die Cohnheim'sche Methode[2]) an die Hand geben, indem man sich einen entbluteten Frosch verschafft und dann das Crotin daran prüft, ein Verfahren, das im Folgenden eingeschlagen werden wird.

Versuch 76. *Rana temporaria*, Gewicht 55 g.

6. XII. 1896. Nachm. 1 h. In die Vena abdominalis wird nach der Leber hin eine Glaskanüle eingeführt, die mittelst eines Kautschukschlauches mit einem mit Ringer's Lösung[3]) gefüllten Trichter in Verbindung gesetzt wird. Durch die Glaskanüle wird nun die Lösung unter leisem Druck in den centralen Stumpf dieser Vene injicirt, indem man das Blut und die Flüssigkeit aus dem peripherischen Stumpf herausfliessen lässt. Auf diese Weise wird nun das Gefässsystem während fast einer Stunde mit ca. 60 ccm von der Lösung durchspült. Sobald die herausfliessende Flüssigkeit völlig farblos ist, wird das Spülen unterbrochen, und die beiden Stümpfe der Bauchvene werden unterbunden. Nach dieser Operation scheint das Thier ebenso munter zu sein wie vorher. Es macht Respirationsbewegungen und zeigt im Uebrigen keine deutliche Veränderung.

Nachm. 5 h. In den Rückenlymphsack werden 0,8 ccm eines Crotonextractes, der in 1 ccm 0,015 g Crotin enthält, eingespritzt.

Nachm. 5 h. 5 m. Die Respiration ist etwas schwächer als vor der Vergiftung und die Frequenz ist gemindert, jetzt 42 in der Minute; das Thier vermag kaum Sprünge zu machen, dreht sich etwas langsam aus der Rückenlage, es kann die Beine an den Rumpf ziehen, dies geschieht aber mit Schwierigkeit und nicht zu gleicher Zeit; die Reflexe sind unverändert.

Nachm. 5 h. 15 m. Verträgt Rückenlage, vermag die Beine ein wenig zu bewegen, aber nicht bis an den Rumpf zu ziehen, hat Dyspnoë, die Respirationsfrequenz ist 36.

Nachm. 5 h. 25 m. Die Respiration hat fast gänzlich aufgehört, das Thier vermag die Augenlider zu öffnen und zu schliessen sonst aber keine spontanen Bewegungen zu machen; die Reflexe etwas schwächer als vorher. Das Herz arbeitet etwas schwach, die Frequenz ist 32 in der Minute. Aus einer Fussvene entnimmt man einen Tropfen von derjenigen Flüssigkeit, die im Gefässsystem des Thieres circulirt; er enthält recht zahlreiche weisse Blutkörperchen, aber kaum ein einziges rothes. Als das Thier gefenstert wird, zuckt es einige Male mit den Beinen (vor Schmerz?). Die Muskeln der Extremitäten sind für faradischen Strom von der Stärke 11 cm Rollenabstand reizbar, bei Reizung des Nervus ischiadicus erfolgt Contraction der Muskeln der hinteren Extremitäten bei einer Stromstärke von 10 cm Rollenabstand, zur Reizung des Rückenmarks ist eine Stromstärke von 7 cm Rollenabstand und zur Reizung des Gehirns eine von 5 cm erforderlich.

Nachm. 5 h. 30 m. Die Reflexe geschwächt.

Nachm. 5 h. 50 m. Die Herzthätigkeit hat fast aufgehört; ein paar Minuten später wird sie wieder deutlich, obwohl schwach; Frequenz 24.

Nachm. 8 h. Das Herz arbeitet äusserst schwach, Frequenz 16. Die Reflexe fast verschwunden. Die Muskeln reizbar bei 9 cm Rollenabstand, Nervus ischia-

---

[1]) Siehe z. B. Oertmann, Ueber den Stoffwechsel entbluteter Frösche. Pflüger's Archiv Bd. **15** (1877), p. 381.

[2]) Cohnheim, Ueber das Verhalten der fixen Bindegewebskörperchen. Virchow's Archiv Bd. **45**. Vergl. Dorpater Arbeiten Bd. **10**, 1893, p. 1.

[3]) Auf Anrathen Dr. Oehrwall's benutzte ich bei diesem Versuch Ringer's Lösung statt einer gewöhnlichen physiologischen Kochsalzlösung. Ueber die Zusammensetzung dieser Lösung etc. siehe White, On the nutrition of the Frog's heart. Journal of Physiology Vol. XIX, Nr. 4 (1896).

dicus bei 8, das Rückenmark bei 6, *das Gehirn ist nicht mehr reizbar.* (Bei Reizung über dem Gehirn öffnen sich die Augenlider, und die Bulbi werden ein wenig nach aussen gedrängt.)

7. XII. Vorm. 8 h. Die Reflexe verschwunden, die Muskeln reizbar bei 9, Nervus ischiadicus bei 7, das Rückenmark ist nicht mehr reizbar.

Nachm. 1 h. Die Reizbarkeit der Muskeln und Nerven fast unverändert.

Nachm. 5 h. Die Muskeln reizbar bei 7, der Stamm des Nervus ischiadicus ist nicht mehr reizbar, wohl aber die Aeste des Nervs, wie auch mehrere andere peripherische Nervenäste. Bei Reizung über dem Gehirn findet keine Reaction seitens der Augen mehr statt.

8. XII. Vorm. 9 h. Die Muskeln für starken Strom noch reizbar.

Letale Dosis pro Kilo Körpergewicht: 0,27 g.

Es treten also genau dieselben Symptome bei den ihres Blutes beraubten Fröschen auf. Es ist daher offenbar, dass das Crotin direct lähmend auf die motorischen Centra des Gehirns einwirkt. Die Lähmung trat hier sogar etwas früher ein als bei Thieren, welche des Blutes nicht beraubt worden waren. Es ist wohl möglich, dass das Plasma des Froschblutes der Wirkung des Crotins bis zu einem gewissen Grade entgegenwirkt. Was oben unter der Rubrik „Wirkung auf das Blut“ gesagt wurde, deutet vielleicht ebenfalls darauf hin. Auch das Aufhören der pulmonalen Respiration wird zweifellos auf Rechnung einer directen Lähmung des Respirationscentrums zu setzen sein. Was das Rückenmark betrifft, dürfte wohl auch dieses bis zu einem gewissen Grade vom Crotin angegriffen werden. Da es aber noch 24 Stunden nach dem Eintreten einer deutlich ausgeprägten Gehirnlähmung reizbar sein kann, und da die Reflexe verhältnissmässig lange fortdauern, dürfte jedoch die Wirkung des Giftes auf das Rückenmark eine relativ sehr geringe sein.

ε) Wirkung auf die peripheren Nerven der Frösche.

Wir haben gesehen, dass bei gröberen Nervenstämmen elektrische Reizbarkeit noch mehrere Stunden lang vorhanden ist, nachdem das Rückenmark aufgehört hat, reizbar zu sein, und dass bei den motorischen Nervenästen die Reizbarkeit noch später schwindet. Eine lähmende Wirkung auf diese und ihre Endorgane dürfte daher kaum stattfinden. Dies wird durch die folgenden zwei Versuche weiter bestätigt.

Versuch 77. Die Arteria iliaca sin. eines mittelgrossen Frosches wird unterbunden, worauf in den Rückenlymphsack beinahe 1 ccm Crotonextract eingespritzt wird: die gewöhnlichen Symptome treten ein, und in den beiden hinteren Extremitäten schwindet die Reizbarkeit der gleichnamigen Nerven und Muskeln *gleichzeitig*.

Versuch 78. Der Nervus ischiadicus sin. eines anderen Frosches wird abgeschnitten, dann werden in den Rückenlymphsack 0,8 ccm Crotonextract eingespritzt: auch hier treten die gewöhnlichen Erscheinungen ein, und in den gleichnamigen Nerven und Muskeln der hinteren Extremitäten schwindet die Reizbarkeit *gleichzeitig*.

Eine Lähmung der Endorgane der motorischen Nerven findet also nicht statt. Ebensowenig scheint das Crotin irgend welche lähmende Einwirkung auf sensible Nerven auszuüben, wie dies aus den folgenden Versuchen erhellt.

Versuch 79. Decapitirter Frosch.

27. XI. 1896. Nachm. 1 h. 40 m. Beide Beine werden gleichzeitig in eine 0,66 %ige Salzsäurelösung eingetaucht: Reflexbewegungen treten nach 1—2 Se-

cunden ein, und zwar gleichzeitig in beiden Beinen. Unter die Haut des linken Beines werden 0,5 ccm eines Wassercrotonextractes injicirt, der in 1 ccm 0,014 g Crotin enthält, worauf die Reflexe abermals geprüft werden: keine Veränderung.

Noch eine Stunde nach der Injection ist keine Veränderung der Reflexe eingetreten; sie erscheinen fortwährend gleichzeitig in beiden Beinen, etwa 2 Secunden, nachdem sie mit der Salzsäure in Berührung gebracht wurden.

Nach noch einer Stunde werden die Reflexe aufs Neue geprüft: sie sind jetzt schwach und erfolgen später, 5 Secunden nach dem Eintauchen in die Säure, und zwar gleichzeitig in beiden Beinen.

Nach noch einer Stunde erhält man (mit Hülfe der genannten Salzsäure) keine Reflexe mehr. Sowohl Muskeln und Nerven als Rückenmark für faradischen Strom noch reizbar, letzteres jedoch erst bei Verwendung relativ starken Stromes.

Versuch 80. Decapitirter Frosch.

22. XI. 1896. Vorm. 11 h. Bei Eintauchen der Hinterbeine in 0,66 %ige Salzsäure treten Reflexe in beiden Beinen nach einer Secunde ein. Man lässt das rechte Hinterbein 10 Minuten lang in einem mit Wassercrotonextract gefüllten Glascylinder hangen, worauf die Reflexe abermals geprüft werden: sie sind in beiden Beinen unverändert. Dies ist auch der Fall, nachdem das rechte Hinterbein nochmals 20 Minuten lang im Crotonextract gehangen hat. Man taucht es dann wieder in den Extract hinein, wo es noch eine Stunde hindurch hangen bleibt; die Reflexe sind jetzt viel schwächer und treten später, 5 Secunden nach der Berührung mit der Säure, ein, aber fortwährend gleichzeitig in beiden Beinen.

Versuch 81. Nicht decapitirter Frosch.

22. XI. 1896. Die Arteria iliaca dextra wird unterbunden. Reflexbewegungen erfolgen gleichzeitig in beiden Beinen. Man lässt das linke Bein eine halbe Stunde lang in einem mit Wassercrotonextract gefüllten Glascylinder hangen, worauf die Reflexe auf die übliche Weise geprüft werden, indem beide Beine mit 0,66 %iger Salzsäure in Berührung gebracht werden: Reflexbewegungen treten nach Verlauf einiger Secunden gleichzeitig in beiden Beinen auf.

Eine Lähmung der Endorgane der sensiblen Nerven findet also ebenfalls nicht statt.

ζ) Wirkung auf isolirte Nerven und Muskeln der Frösche.

Versuch 82. Die Nervi ischiadici eines Frosches werden beide in derselben Weise herauspräparirt, oben dicht am Becken abgeschnitten und unten mit den resp. Beinen in Verbindung gelassen. Nach Entfernung der Haut werden die beiden Beine (nebst den auspräparirten Nerven) vom Rumpfe getrennt, in ein passendes gläsernes Gefäss gelegt und mit physiologischer Kochsalzlösung übergossen, bis sie ganz davon bedeckt sind. Dann werden die auspräparirten Nervi ischiadici in je eine kleine gläserne Schale gelegt, die so viel physiologische Kochsalzlösung enthält, dass die resp. Nerven bis zu einer gewissen Höhe davon vollständig bedeckt werden. Diese Nerven werden nun mittelst eines schwachen faradischen Stromes gereizt, wobei deutliche Contractionen in den resp. Beinen eintreten; die zur Erzeugung deutlich wahrnehmbarer Contractionen nöthige minimale Stromstärke ist dabei für beide Präparate dieselbe. Nachdem also auf diese Weise ermittelt worden, dass die beiden Nerven eben dieselbe Reizbarkeit besitzen, wird die physiologische Kochsalzlösung der einen Schale durch die gleiche Menge von neutral reagirendem Kochsalzcrotonextract, der in 1 ccm ca. 0,013 g Crotin enthält, ersetzt. Nach einer Stunde ist der Nerv in der physiologischen Kochsalzlösung ebenso reizbar wie vorhin, der in der Crotinlösung dagegen nicht; bei diesem ist jetzt zur Erzeugung von Contractionen ein stärkerer Strom erforderlich. Zwei Stunden später ist die Reizbarkeit dieses Nerves noch um ein geringes geschwächt, die des anderen dagegen unverändert. Der Versuch muss für diesen Tag abgebrochen werden.

Am folgenden Morgen, nach Verlauf von 16 Stunden, ist die Reizbarkeit des in der physiologischen Kochsalzlösung liegenden Nerven unerheblich gemindert, die des anderen vollständig geschwunden, abgesehen von dem unmittelbar ans Bein stossenden Theile desselben, der nicht in der Giftlösung gelegen hat. Dieser Theil ist ebenso reizbar wie der entsprechende Theil des anderen Nerven.

Versuch 83. Die Hinterbeine eines Frosches werden, nachdem die Haut abgezogen worden, vom Rumpfe getrennt und in physiologische Kochsalzlösung gelegt; die ihnen anhaftenden Muskeln werden mit Hülfe eines sehr schwachen faradischen Stromes auf ihre Reizbarkeit hin geprüft. Nachdem auf diese Weise ermittelt worden ist, dass die gleichnamigen Muskeln der resp. Beine genau die gleiche Reizbarkeit aufweisen, wird das eine Bein in denselben Crotonextract, der im vorigen Versuch zur Verwendung kam, gelegt, während das andere in der physiologischen Kochsalzlösung liegen bleibt. Nach einer Stunde zeigen die Muskeln des letzteren die gleiche Reizbarkeit wie vorher, die des ersteren hingegen sind viel weniger reizbar als zu Anfang des Versuches. Nach 3 Stunden ist die Reizbarkeit der Muskeln des vergifteten Beines noch mehr abgeschwächt, so dass erst bei relativ sehr starkem Strom schwache Contractionen eintreten, beim anderen Bein hingegen hat sich die Reizbarkeit der Muskeln noch wenig verringert.

Als die Präparate am folgenden Morgen, nach Verlauf von 16 Stunden, abermals untersucht werden, ist die Reizbarkeit der Muskeln des in der physiologischen Kochsalzlösung liegenden Präparates immer noch nur wenig vermindert, während sie in dem vergifteten Beine gänzlich verloren gegangen ist.

Versuch 84. An den isolirten Musculi gastrocnemii eines anderen Frosches werden ähnliche Versuche gemacht. Das Resultat ist dem beim Versuche 83 erhaltenen ganz analog. Zugleich ist der vergiftete Muskel stärker contrahirt und steifer als der des Controllpräparats.

Das Crotin hat also eine local lähmende Wirkung sowohl auf die Nerven als auch auf die Muskeln des Frosches, wenn sie mit einer mittelstarken Lösung des Giftes in Berührung gebracht werden. Ausserdem werden die isolirten Muskeln contrahirt und abnorm steif. Dass bei Applicirung des Giftes an lebenden Thieren meist keine derartige deutliche lähmende Wirkung auf Nerven und Muskeln stattfindet, haben wir aus dem Vorhergehenden ersehen. Die auffallende Starrheit und Steifheit, die bei den mit grösseren Dosen vergifteten Thieren eintrat, dürfte jedoch wohl einer ähnlichen Wirkung des Giftes zuzuschreiben sein. Diese Wirkung trat aber bei den Thieren sehr spät auf.

Bei den Versuchen mit Ricin, die ich zum Vergleich an Fröschen angestellt habe, traten ziemlich die gleichen Symptome auf wie bei der Vergiftung mit Crotin. Diese Symptome traten jedoch bei der Ricinvergiftung viel später ein; erst 24 Stunden nach der Vergiftung oder noch später kamen deutliche Anzeichen centraler Lähmung zum Vorschein. Zu Beginn derselben stellten sich in ein paar Fällen auch geringe Krämpfe, wenigstens in den hinteren Extremitäten, ebenso wie Brechbewegungen ein, was ich bei crotinvergifteten Fröschen nie wahrgenommen habe. Uebrigens scheint das Ricin, nach den von mir gemachten Erfahrungen zu urtheilen, Fröschen gegenüber ein relativ wenig kräftiges Gift zu sein, was um so auffallender ist, als es Warmblütern gegenüber sich im Allgemeinen als sehr giftig erweist. Die pathologisch-anatomischen Veränderungen waren ungefähr die gleichen wie bei der Crotinvergiftung.

b) Wirkung auf Fische.

Versuch 85. *Hecht*, Gewicht 1000 g.

25. I. 1896. Subcutan 7 ccm eines Crotonextractes, der in 1 ccm 0,014 g Crotin enthält. Scheint sofort krank zu werden, dreht sich langsam im Wasser um, nach 15 Minuten hält er sich meist in einer Seitenlage, hat Dyspnöe. Ist 4 Stunden später todt.

Letale Dosis pro Kilo Körpergewicht: 0,1 g.

Application: subcutan.
Lebensdauer: 4 Stunden.
Section: Keine deutlichen Veränderungen.

Versuch 86. *Hecht,* Gewicht 275 g.

25. I. 1896. Nachm. 12 h. 40 m. Subcutan 1 ccm Crotonextract, 0,012 g Crotin in 1 ccm.

Nachm. 12 h. 50 m. Wenn das Thier beunruhigt wird, macht es bei weitem nicht so heftige Bewegungen wie vorher, in Seitenlage oder eine sonstige abnorme Lage versetzt, verharrt es oft eine Weile drin, ehe es seine normale Lage wieder einnimmt.

Nachm. 12 h. 55 m. Hat Dyspnöe.

Nachm. 4 h. Starke Dyspnöe. Macht keine spontanen Bewegungen, falls es nicht sehr beunruhigt wird. Wenn es z. B. aus dem Wasser herausgenommen wird, bewegt es den Schwanz sehr wenig. Wenn es im Wasser in abnorme Lage versetzt wird, verharrt es stets eine längere oder kürzere Zeit in derselben; alle spontanen Bewegungen, zu denen man es veranlassen kann, sind äusserst schwach und langsam.

Nachm. 6 h. Keine Veränderung.

Nachm. 7 h. 40 m. Das Thier ist todt.

Letale Dosis pro Kilo Körpergewicht: 0,043 g.
Application: subcutan.
Lebensdauer: 9 Stunden.

Eingehendere Versuche an Fischen habe ich nicht gemacht. Aus den angeführten Beispielen geht indessen hervor, dass das Crotin auch auf Fische (Hechte) giftig ist, und zwar, wie es scheint, mindestens doppelt so giftig wie auf Frösche. Die am deutlichsten dabei hervortretenden Vergiftungssymptome sind Lähmung (wahrscheinlich central bedingt) und Dyspnöe.

2. Wirkung auf warmblütige Thiere.

a) Wirkung auf Säugethiere.

α) Versuche an Kaninchen.

1. Wir besprechen zunächst die Versuche mit subcutaner Application des Giftes.

Versuch 87 (Dorpat). *Kaninchen,* Gewicht 2000 g.

28. XI. 1895. Mittags 12 h. Subcutan 2 ccm Kochsalzcrotonextract, ungefähr 0,008 g Crotin in 1 ccm. Keine wahrnehmbare Wirkung.

29. XI. Immer noch keine Wirkung.

Vorm. 11 h. Subcutan 4 ccm des ebengenannten Crotonextractes. Keine Wirkung.

30. XI. Immer noch keine deutliche Veränderung.

1. XII. Geringe Eiterung an den Injectionsstellen. (Das verwendete Extract enthielt Spuren von Crotonolsäure.)

10. XII. Fortwährende Eiterung an den Injectionsstellen und jetzt auch leichte Nekrose, im Uebrigen aber ist das Thier immer noch gesund, ist aber etwas abgemagert.

Vorm. 10 h. Bekommt subcutan 8 ccm eines Kochsalzcrotonextractes, der in 1 ccm 0,011 g Crotin enthält. Nach einigen Stunden ist das Thier krank, liegt meist ganz still auf der einen Seite, läuft schlecht und sehr ungern; reagirt langsam und etwas schwach auf mechanische Reizung.

11. XII. Zustand ungefähr wie gestern Abend. Hat seit der letzten Injection nichts gefressen.

12. XII. Der Zustand fast unverändert; hat jedoch ein wenig gefressen.

13. XII. Hat gefressen und ist wieder recht munter.

Vorm. 11 h. 30 m. Bekommt subcutan 14 ccm eines Kochsalzcrotonextractes, 0,011 g Crotin in 1 ccm. Die Injectionen werden im Verlaufe einer Viertelstunde

beigebracht, während deren keine Wirkung wahrnehmbar ist. Nach Aufhören der Injectionen liegt das Thier 5 Minuten lang ganz still auf der einen Seite, bekommt dann allgemeine Krämpfe und Dyspnöe und stirbt um 12 h.

Toxische Dosis pro Kilo Körpergewicht: 0,044 g.

Letale Dosis pro Kilo Körpergewicht: 0,154 g.

Lebensdauer nach der letzten Vergiftung: 1/4 Stunde.

Section. In der Schleimhaut des Pylorustheiles des Magens einige rundliche Ulcerationen, die grösste beinahe 1 ccm im Durchmesser. Sonst keine makroskopischen Veränderungen (mit Ausnahme der vorhin erwähnten Eiterungen mit geringer Nekrose).

Versuch 88 (Strassburg). *Kaninchen,* Gewicht 1500 g.

30. VI. 1896. Nachm. 3 h. Subcutan 5 ccm desselben Crotonextractes, der beim nächstvorhergehenden Versuch zur Verwendung kam.

Erst am 4. Tage scheint das Thier deutlich erkrankt zu sein, hat dann fast keinen Appetit, ist matt und schwach. Am 6. Tage zeigt sich Nekrose an der Injectionsstelle. Im Laufe der nächstfolgenden Tage wird das Thier wieder munterer, obgleich die Nekrose sich allmählig vermehrt.

Nach 2 Wochen wird das Thier getödtet. Bei der Section kommen keine anderen makroskopischen Veränderungen als die genannte Nekrose zum Vorschein.

Toxische Dosis pro Kilo Körpergewicht: 0,043 g.

Versuch 89 (Strassburg). *Kaninchen,* Gewicht 1500 g.

30. VI. 1896. Nachm. 3 h. Subcutan 10 ccm Wassercrotonextract, etwa 0,013 g Crotin in 1 ccm. Das Thier wird nach einigen Stunden etwas krank, weigert sich, dargebotene Nahrung anzunehmen, sitzt am liebsten still im Käfig, ist nicht so lebhaft wie vor der Vergiftung.

1. VII. Scheint etwas träger und schwächer als gestern zu sein.

3. VII. Hat noch nicht gefressen, liegt auf dem Bauch mit halbgeschlossenen Augen und reagirt wenig, wenn es beunruhigt wird; ist sehr schwach, läuft schlecht; hat Dyspnöe, zeigt Symptome von Blepharoadenitis; Thränenflüssigkeit wird in abnorm reichlicher Menge abgesondert.

4. VII. Vorm. 10 h. Noch schwächer als gestern. Sonst keine Veränderung. Der Harn enthält eine geringe Menge von gerinnbarem Eiweiss[1]).

Nachm. 2 h. Das Thier ist gestorben.

Letale Dosis pro Kilo Körpergewicht: 0,086 g.

Lebensdauer: 95 Stunden.

Bei der nach einer halben Stunde vorgenommenen Section ist Leichenstarre bereits eingetreten. An den Injectionsstellen geringe Anschwellung; das subcutane Bindegewebe von einem schwach rothgefärbten Oedem durchfeuchtet, aber weder Eiterung noch Nekrose findet sich vor. Herz und Lungen zeigen keine makroskopischen Veränderungen. Die Leber ist dunkel und sehr blutreich, in den grösseren Gefässen derselben gibt es dunkle Blutgerinnsel. Auch die Nieren sind blutreich. In der Schleimhaut des Fundus des Magens findet sich eine bedeutende Zahl stecknadelkopfgrosser bis hanfsamengrosser, völlig zirkelrunder, fast schwarzrother Blutungen, von denen ein Theil in Geschwüre von entsprechender Grösse übergegangen ist. Diese Geschwüre haben den Charakter von typischen Ulcera rotunda. Das herausgedrungene Blut ist, wie gewöhnlich, durch Einwirkung des Magensaftes in eine dunkelrothbraune Masse (Hämatin) umgewandelt worden. Die Gefässe des Mesenteriums und der Därme injicirt und dunkel. Sowohl im Dickdarm wie in den Dünndärmen vereinzelte Blutungen unter der Schleimhaut; die Därme sind im Allgemeinen etwas röthlichbraun (in Folge von Imbibition mit methämoglobinhaltigem Blute). In der Harnblase ein trüber, Eiweiss[1]) enthaltender Harn.

Versuch 90 (Dorpat). *Kaninchen,* Gewicht 2200 g.

23. XII. 1895. Nachm. 5 h. Subcutan 20 ccm Crotonextract, und zwar 0,012 g Crotin in 1 ccm. Keine sofortige Wirkung. Nach einigen Stunden ist das Thier etwas krank, ist etwas stumpf und still.

24. XII. Hat seit der Vergiftung nichts gefressen, liegt meist still, hat

---

[1]) Vor der Prüfung auf Eiweiss wird zuerst das Phosphat mit Hülfe von Kalkmilch entfernt.

etwas Dyspnöe; die Respirationsfrequenz ist 136; der Puls ist ziemlich schwach, Frequenz 216; fühlt sich kalt an; geht etwas schlecht.

15. XII. Vorm. 11 h. Sehr krank und stumpfsinnig, hat nichts gefressen, hat oft Krämpfe in den Extremitäten und in den Rückenmuskeln, liegt übrigens ganz still, vermag nicht zu gehen; Puls sehr schwach und etwas unregelmässig, Frequenz 50 (der Puls lässt sich nur mit Hülfe des Stethoskops zählen); hat Dyspnöe, Respirationsfrequenz 60.

Mittags 12 h. stirbt das Thier, und zwar anscheinend an Respirationslähmung.

Letale Dosis pro Kilo Körpergewicht: 0,109 g.

Lebensdauer: 43 Stunden.

Section. Im Cardialtheil des Magens einige punktförmige Ekchymosen. Die Därme etwas hyperämisch. Die Leber zeigt Muskatnussstructur. Sonst sind keine makroskopischen Veränderungen zu finden.

Versuch 91 (Upsala). *Kaninchen,* Gewicht 1000 g.

23. XI. 1896. Mittags 12 h. Subcutan 2 ccm Crotonextract, 0,017 g Crotin in 1 ccm. Vor der Injection war die Temperatur im Rectum 39,5° C.

Zeit	Temperatur
12 h. 05 m.	38,95° C.
10 m.	38,85
15 m.	38,6
20 m.	38,4
50 m.	37,8
1 h. 20 m.	37,6
50 m.	37,7
7 h. — m.	39,8

Das Thier befindet sich anscheinend ziemlich wohl, die Kräfte scheinen kaum verringert zu sein, es läuft leidlich gut, zieht sich aber am liebsten in eine Ecke zurück, wo es dann ganz still liegen bleibt. Verzehrt dargebotene Nahrung nicht. Hat keine Dyspnöe.

24. XI. Vorm. 10 h. Die Temperatur ist 40,5°. Hat sehr mässige, kaum wahrnehmbare Dyspnöe, läuft etwas schlecht.

Nachm. 4 h. 20 m. Die Temperatur ist 40,2°. Der Zustand nicht merkbar verändert.

25. XI. Die Temperatur hält sich den ganzen Tag um 40° herum, und das allgemeine Befinden ist ziemlich wie gestern.

26. XI. Nachm. 7 h. Die Temperatur ist 40,55°. Das Thier ist etwas stumpf und träge, eine deutliche Lähmung ist jedoch nicht zu bemerken. Hat seit der Vergiftung fast gar nichts gefressen.

27. XI. Vorm. 11 h. Die Temperatur ist 39,8°. Hat noch immer nur sehr geringe Dyspnöe; eine deutliche Lähmung ist noch nicht vorhanden. Hat fast keinen Appetit. Liegt wie gewöhnlich still, zittert ein wenig am Kopfe.

Nachm. 2 h. Temperatur 40,1°.

28. XI. Nachm. 6 h. Das Thier liegt auf der einen Seite und mit beinahe geschlossenen Augen, vermag weder zu gehen noch zu stehen, hat Dyspnöe, es gebraucht beim Athmen accessorische Respirationsmuskeln, die Einathmungen sind jedoch nicht tief, sondern oberflächlich. Dieser Zustand verbessert sich nicht mit Hülfe künstlicher Respiration oder durch das Einblasen von Luft in die Lungen. Die Respirationsfrequenz ist 44 in der Minute. Das Herz arbeitet leidlich gut mit einer Frequenz von 156 in der Minute. Temperatur im Rectum 34° C. Das Thier macht zuweilen kleine Bewegungen mit Kopf und Füssen, was jedoch nicht auf Krämpfen zu beruhen scheint. Die Bindehaut der Augen ist etwas feucht und ihre Gefässe ein wenig injicirt. Normale Excremente gehen ab. Deutliche, wiewohl etwas schwache Reflexe sowohl seitens der Conjunctiva als der Haut. Die Muskeln des Rumpfes und der Extremitäten scheinen etwas steif zu sein.

Nachm. 6 h. 30 m. Der Zustand hat sich noch mehr verschlimmert; das Athmen äusserst schwach, die Herzthätigkeit etwas abgeschwächt. Beim Einschneiden in die Haut giebt das Thier durch Mundbewegungen seinen Schmerz

zu erkennen, ohne jedoch einen wahrnehmbaren Laut fertig zu bringen. Wird durch Zerschneidung des Halsmarks getödtet.

Das Blut, das sofort untersucht wird, ist sehr dunkel und dickflüssig, coagulirt jedoch später als normalerweise; es giebt deutliches Oxyhämoglobinspectrum, enthält nicht Methämoglobin. Die Blutkörperchen haben abnorme, unregelmässige Formen, ein Theil derselben sind zu unregelmässigen Klümpchen zusammengeklebt.

Bei der Section erweisen sich Därme und Leber als etwas hyperämisch; in der Cardialhälfte des Magens die Schleimhaut an einigen Stellen (vom Magensaft) weggefressen, sonst keine deutlichen makroskopischen Veränderungen. In der Harnblase Harn, der Eiweiss, nicht aber Blut enthält.

Letale Dosis pro Kilo Körpergewicht: 0,034 g.

Lebensdauer: etwa 128 Stunden[1]).

2. Wir kommen jetzt zu den Versuchen mit intravenöser Application des Giftes.

Versuch 92 (Dorpat). *Kaninchen,* Gewicht 2200 g.

29. XI. 1895. Nachm. 5 h. Vena jugularis sin. wird blossgelegt und geöffnet; dann wird eine verschliessbare Injectionscanüle eingeführt. Durch diese werden 4 ccm (= 4 Pravaz'sche Spritzen) Kochsalzcrotonextract in die Vene vorsichtig eingespritzt. 1 ccm der Giftlösung enthält ungefähr 0,008 g Crotin. Die Injectionen finden in regelmässigen Zwischenräumen von je 4 Minuten statt. Nach der Vergiftung sitzt das Thier still im Käfig, scheint etwas matt zu sein.

30. XI. Hat etwas gefressen, sitzt ganz still, ist matt, hat Dyspnöe.

1. XII. Wird am Morgen im Käfig todt gefunden.

Letale Dosis pro Kilo Körpergewicht: 0,0145 g.

Lebensdauer: etwa 36 Stunden.

Section. Bei der Eröffnung der Bauchhöhle erweist sich diese als mit einem mindestens 50 ccm betragenden, dunkelrothen, flüssigen Transsudat ohne Blutkörperchen angefüllt. Das Transsudat erweist sich bei spectroskopischen Untersuchungen als reich an Oxyhämoglobin, enthält daneben aber auch deutliche Mengen von Methämoglobin. Ganz ähnlich gefärbt ist auch der Harn, der jedoch nicht in genügender Menge vorhanden ist, um eine eingehende Untersuchung zu ermöglichen. In der Brusthöhle findet sich ebenfalls ein Transsudat von der nämlichen Beschaffenheit, während die Pericardialhöhle davon frei ist. Die Därme zeigen von aussen ein fast ganz normales Aussehen, nur eine etwa 10 cm lange Stelle des unteren Dünndarms sieht dunkelschwarzroth aus und erweist sich bei der Eröffnung als gleichmässig stark geröthet. Die Schleimhaut scheint an einigen Stellen im Abstossen begriffen zu sein. Auch ist sie durchweg verdickt; an allen übrigen Stellen macht die Schleimhaut des Magens und des Darmcanals einen durchaus normalen, blassen Eindruck. Der Dickdarm ist mit festen Kothballen erfüllt, wie denn auch im Leben kein Durchfall bestanden hat. Der Processus vermiformis ist weder geröthet noch angeschwollen. Die Nieren sind an den Durchschnittsflächen im Marktheil dunkler als normalerweise, jedoch ist nirgends etwas von Embolien oder Hämorrhagien wahrnehmbar. Die Milz ist klein und gerunzelt. Die Leber zeigt eine überaus deutliche Muskatnussstructur in allen ihren Lappen. Die Mesenterialdrüsen haben eine dunkle Farbe, sind jedoch nicht hämorrhagisch. Die Lunge zeigt in mehreren Lappen beiderseits sich äusserst luftarm, was vielleicht auf Hypostasen beruht. An der Schnittfläche quillt an diesen Stellen sehr reichlich Blut hervor. Bei der Schwimmprobe sinken jedoch diese Stellen nicht. Das Herz ist prall angefüllt mit festen Gerinnseln sowohl rechts als links. Nach Entfernung derselben zeigen sich im rechten Vorhof und im rechten Ventrikel einzelne, aber unbedeutende subendocardiale Ekchymosen; links sind ihrer keine zu finden, wohl aber finden sich unter dem Pericard des linken Ventrikels Blutaustritte.

Versuch 93 (Upsala). *Kaninchen,* Gewicht 1870 g.

6. IV. 1896. Vorm. 10 h. In die Vena jugularis dextra werden 7 ccm Kochsalzcrotonextract, ungefähr 0,013 g Crotin in 1 ccm, eingespritzt. Das Thier erkrankt fast sofort, liegt ganz ruhig, nimmt dargebotene Nahrung nicht entgegen.

---

[1]) Auch wenn der Halsschnitt nicht gemacht worden wäre, würde doch das Thier offenbar binnen ein paar Stunden gestorben sein.

7. IV. Liegt wie gestern. Hat Dyspnöe. Der Harn ist sehr trübe, bräunlichroth, giebt nach dem Filtriren deutliche Reactionen auf gerinnbares Eiweiss, und auch bei Anstellung der Heller-Teichmann'schen Probe erhält man positiven Ausschlag. Die entstandenen Häminkrystalle sind sehr zahlreich. Bei spectroskopischer Untersuchung bekommt man Methämoglobinspectrum.

8. IV. Das Thier ist in der Nacht gestorben.

Letale Dosis pro Kilo Körpergewicht: 0,047 g.

Lebensdauer: etwa 36 Stunden.

Section. Namentlich an einigen kleineren Flächen der Cardialhälfte des Magens sind die Gefässe stark angefüllt, ohne eigentliche Blutungen. Auch die Schleimhaut der Harnblase ist hyperämisch und enthält eine mässige Menge trüben, braunrothen Harns, der gerinnbares Eiweiss und Methämoglobin enthält.

Versuch 94 (Dorpat). *Kaninchen,* Gewicht 1500 g.

20. XII. 1895. Vorm. 11 h. 30 m. Das Thier wird aufgebunden und eine Injectionscanüle in die Vena jugularis dextra eingeführt. Durch dieselbe werden im Ganzen 10 ccm Kochsalzcrotonextract eingespritzt. Die Giftlösung enthält 0,012 g Crotin in 1 ccm.

Zeit	Puls	Respiration	Bemerkungen
11 h. 35 m. (nach dem Aufbinden)	272	52	
40 m., nach der 1. Spritze	220	124	
44 m., nach der 2. Spritze	200	96	
47 m., nach der 3. Spritze	200	108	
50 m., nach der 4. Spritze	208	112	
54 m., nach der 5. Spritze	208	80	
58 m., nach der 6. Spritze	200	72	Krämpfe in den Extremi-
12 h. 02 m., nach der 7. Spritze	200	64	täten.
06 m., nach der 8. Spritze	204	68	
09 m., nach der 9. Spritze	208	76	
12 m., nach der 10. Spritze	220	60	
13 m.	232	48	Wird losgebunden.

Nachdem das Thier losgebunden worden, geht es ziemlich unsicher, hat etwas Dyspnöe. Puls und Respiration ungefähr wie beim Losbinden; fühlt sich kalt an, friert.

Einige Stunden später kann das Thier nicht mehr gehen oder stehen, liegt ganz still und frisst nichts.

Abends 11 h. Noch am Leben.

21. XII. Wird am Morgen todt gefunden.

Letale Dosis pro Kilo Körpergewicht: 0,08 g.

Lebensdauer: etwa 15 Stunden.

Section: Dickdarm und Dünndarm diffus braunröthlich, vielleicht mit Methämoglobin imbibirt; der Inhalt sehr gering, etwas braunröthlich gefärbt, ausgenommen im Blinddarm, wo reichliche normale Fäkalmassen vorhanden sind. Im Magen mehrere Ekchymosen von verschiedener Grösse, die kleinsten leinsamengross, die grössten 1 cm im Durchmesser; diese Ekchymosen sind theilweise in Geschwüre übergegangen. Leber und Milz etwas blutreich. Im Herzbeutel eine kleine Menge braunroth gefärbter, fast klarer Flüssigkeit, die Methämoglobin enthält; in der linken Kammer und im linken Vorhof einige kleine Ekchymosen. Die Lungen normal. In der Schilddrüse grosse Ekchymosen.

3. Ich lasse die Versuche mit stomachaler Application des Giftes folgen.

Versuch 95. *Kaninchen,* Gewicht 1500 g.

18. XII. 1895. Vorm. 10 h. Bekommt per os 25 ccm Crotonextract, und zwar 0,014 g Crotin in 1 ccm. Noch am Abend keine Wirkung.

19. XII. Hat nichts gefressen; liegt still, vermag zu laufen, aber schlecht.

20. XII. Wie gestern.

21. XII. Hat sich erholt, frisst, scheint nicht mehr krank zu sein.

30. XII. Noch gesund. Es bekommt daher Nachm. 6 h. per os 50 ccm Crotonextract, d. h. 0,013 g Crotin in 1 ccm.

Eine halbe Stunde später liegt das Thier meist still, geht schlecht, die hinteren Beine etwas schleppend, fühlt sich kalt an; hat wenig Dyspnöe; das Herz arbeitet leidlich gut.

31. XII. Hat gefressen, läuft gut, sitzt aber am liebsten ganz still und ist offenbar nicht ganz gesund.

2. I. 1896. Hat sich vollständig erholt.

Toxische Dosen pro Kilo Körpergewicht: 0,233 resp. 0,433 g.

β) Versuche an Schweinen.

Versuch 96. *Schweinchen,* Gewicht 7000 g.

11. XII. 1895. Mittags 12 h. Bekommt subcutan 8 ccm Crotonextract, und zwar 0,011 g Crotin in 1 ccm.

Nach 1—2 Stunden ist das Thier offenbar etwas krank, grunzt schlecht, frisst nichts, liegt am liebsten ganz still, ist jedoch nicht paretisch.

12. XII. Vorm. Hat ein wenig gefressen, sonst wie gestern.

Nachm. 6 h. Hat sich ziemlich erholt.

13. XII. Scheint ganz munter zu sein, hat gut gefressen.

Vorm. 11 h. 15 m. bis 11 h. 30 m. Bekommt subcutan 14 ccm eines Crotonextractes, der in 1 ccm 0,011 g Crotin enthält. Während der Injectionen steigert sich die Pulsfrequenz etwas, von 108 bis auf 150. Nachher liegt das Thier ruhig, grunzt kaum, vermag zu stehen und zu gehen, aber liegt am liebsten ganz still, frisst nichts.

14. XII. Hat sich ziemlich erholt.

15. XII. Frisst gut; ist, wie es scheint, ganz munter. Hat jedoch an den Injectionsstellen Eiterung bekommen.

18. XII. Noch keine Veränderung.

Vorm. 9 h. 30 m. bis 9 h. 55 m. Bekommt in Vena jugularis sin. 8 ccm Crotonextract, 0,014 g Crotin in 1 ccm. Jede 4. Minute wird 1 ccm injicirt. Während der Injectionen bleibt der Puls fast normal; die Respiration steigert sich nach den letzten 2 Einspritzungen etwas, von 80 bis auf 98; etwas dyspnoïsch. Nachdem das Thier losgebunden worden ist, geht es etwas unsicher, grunzt schlecht, verzehrt nicht die ihm angebotene Nahrung, legt sich bald; die Respiration fortwährend etwas dyspnoïsch. Nach einer halben Stunde ist die Respirationsfrequenz wieder ganz normal. Liegt still, aber zittert, wie vom Frieren.

Mittags 12 h. Das Thier ist wieder ganz munter, grunzt und frisst.

20. XII. Nachm. 5 h. 13 m. bis 5 h. 57 m. Bekommt in die Vena jugularis dextra 16 ccm Crotonextract, und zwar 0,013 g Crotin in 1 ccm.

Zeit	Puls	Respiration	Bemerkungen
5 h. 10 m.	96	48	
13 m., nach der 1. Spritze	92	48	
16 m., nach der 2. Spritze	96	56	
19 m., nach der 3. Spritze	120	120	Etwas Dyspnöe.
22 m., nach der 4. Spritze	120	120	Dyspnöe und Unruhe.
25 m., nach der 5. Spritze	128	128	Dyspnöe und Unruhe.
28 m., nach der 6. Spritze	184	144	Dyspnöe und Unruhe.
31 m., nach der 7. Spritze	160	148	Dyspnöe und Unruhe.
34 m., nach der 8. Spritze	136	148	Dyspnöe und Unruhe.
37 m., nach der 9. Spritze	136	136	Noch immer Dyspnöe; die
40 m., nach der 10. Spritze	132	132	Athemzüge werden tie-
43 m., nach der 11. Spritze	136	124	fer; die Herzschläge oft
45 m., nach der 12. Spritze	136	136	kaum zu zählen, theil-
48 m., nach der 13. Spritze	128	128	weise deshalb, weil das
51 m., nach der 14. Spritze	128	88	Thier unruhig ist.
54 m., nach der 15. Spritze	120	68	
57 m., nach der 16. Spritze	120	48	
6 h. — m.	108	44	Noch immer Dyspnöe.

Wird losgebunden; bleibt auf dem Brette regungslos liegen; wenn man es aufhebt, fällt es sofort wieder hin, so bald man es loslässt. Hat noch Dyspnöe, mit niedriger Frequenz; fühlt sich besonders an den Beinen sehr kalt an; die Herzthätigkeit bessert sich allmählig.

In den Käfig gebracht, liegt es ganz still und apathisch auf der Seite und reagirt nicht auf mechanische Reizung.

Abends 7 h. Hat sich ein wenig erholt, macht einen Versuch, sich aufzurichten, was ihm jedoch nicht gelingt, bis man ihm zu Hülfe kommt; steht dann einige Secunden lang ganz still, legt sich wieder hin und bleibt dann regungslos und apathisch liegen, mit Dyspnöe und unbeweglichen, halb geschlossenen Augen. (Etwas Harn scheint abgegangen zu sein.)

Nachm. 11 h. Liegt wie vorher; wenn man ihm hilft, vermag es sich doch aufzurichten; grunzt schwach einige Male, legt sich sofort wieder hin; sonst wie vorher.

21. XII. Hat sich ganz gut erholt, hat gefressen, ist jedoch noch etwas krank; es liegt am liebsten still und steht nur auf, wenn man es beunruhigt.

22. XII. Scheint ganz gesund und munter zu sein, frisst gut; keine Diarrhöe.

23. XII. Wie gestern.

Vorm. 11 h. Wird durch Entblutung getödtet, indem die Arteria carotis communis eröffnet wird. Das Blut[1]) zeigt makroskopisch keine Veränderung. Menge und Zeit der Gerinnung normal.

T o x i s c h e D o s e n p r o K i l o K ö r p e r g e w i c h t: 0,012 (s u b c u t a n), 0,022 (s u b c u t a n), 0,016 (i n t r a v e n ö s) und 0,03 (i n t r a v e n ö s).

S e c t i o n. In der Schleimhaut des M a g e n s drei hanfsamengrosse, röthliche Geschwüre. Sonst ist makroskopisch nichts Anormales zu erblicken.

Versuch 97. *Schweinchen,* Gewicht 5000 g.

7. IV. 1896. Mittags 12 h. In die Vena jugularis dextra werden 6 ccm Kochsalzcrotonextract (0,014 g in 1 ccm) eingespritzt. Das Thier liegt dann ganz still und frisst nichts.

8. IV. Frisst fast gar nichts, liegt meist still.

9. IV. Frisst wenig. Beide Ohren sind blauroth geworden; ebenso die Schnauze.

10. IV. Die Ohren haben am unteren Theil wieder ihre normale Farbe; zwischen den bläulichrothen und den normal gefärbten Theilen besteht eine ziemlich scharfe Grenze. An den Rändern der Augenlider sondert sich eine erhebliche Menge Eiter und Schleim (Blepharoadenitis) ab. Scheint im Uebrigen ganz munter zu sein.

11. IV. Keine Veränderung.

Im Laufe der nächstfolgenden Tage verringert sich die cyanotische Röthung der Ohren allmählig und verschwindet schliesslich ganz. Auch die Blepharoadenitis nimmt ab.

T o x i s c h e D o s i s p r o K i l o K ö r p e r g e w i c h t: 0,017 g.

Application: intravenös.

Versuch 98. *Schweinchen,* Gewicht 4000 g.

22. V. 1896. Nachm. 7 h. Subcutan 30 ccm Kochsalzcrotonextract, 0,013 g in 1 ccm.

Nachm. 7 h. 10 m. Das Thier fängt an zu frieren und zu zittern, liegt übrigens ganz still und ist offenbar krank.

Nachm. 7 h. 35 m. Bekommt Zuckungen in den Muskeln des Rumpfes, ist still und stumpf. Wenn man es aufrichtet, lässt es den Hinterkörper bald zu Boden sinken und legt sich wieder hin.

Nachm. 8 h. 30 m. Liegt auf der Seite mit halbgeschlossenen Augen und hat fortwährend Zuckungen in den Muskeln des Rumpfes. Kann laufen, aber schlecht.

Nachm. 9 h. Liegt wie vorher, hat aber die Kräfte zum Theil wieder erlangt; läuft besser und grunzt kräftiger als vorher, wenn es beunruhigt wird. Die Haut über einer der Injectionsstellen ist braunroth.

23. V. Keine deutliche Veränderung.

24. V. Keine Veränderung. Frisst noch immer sehr wenig.

---

[1]) Es wird zu Versuch 17 verwendet.

25. V. Frisst eine geringe Menge Milch. Beginnende Nekrose an den Injectionsstellen. An den Rändern der Augenlider sondert sich Eiter ab (Blepharoadenitis). Befindet sich während der nächstfolgenden Tage leidlich gut, die Nekrose vermehrt sich jedoch, und das Thier ist sehr mager geworden.

1. VI. Nachm. 1 h. Das Thier wiegt jetzt nur noch 3500 g. Es bekommt subcutan 35 ccm Kochsalzcrotonextract, 0,014 g in 1 ccm; erkrankt sofort heftig, liegt auf der Seite mit halbgeschlossenen Augen, bekommt nach Verlauf von 10 Minuten Erbrechen; es sondert Speichel in reichlicher Menge ab, macht Kaubewegungen, wässerige Excremente gehen ab; es bekommt krampfhafte Zuckungen in den Muskeln des Rumpfes, bisweilen auch in denen der Beine. Das Herz arbeitet schwach, starke Inspirationsdyspnöe. Stirbt 25 Minuten nach der Injection.

Bei der Section, die sofort vorgenommen wird, werden sämmtliche Gefässe der Därme und des Mesenteriums stark injicirt gefunden und die feineren zeigen sich unter dem Mikroskop mit einer fast homogenen, wie es scheint, aus zusammengeschmolzenen Blutkörperchen bestehenden Masse angefüllt. In den Lungen kleinere Blutungen. Das Blut dickflüssig und dunkel; die Blutkörperchen theilweise etwas zusammengeklebt.

Toxische Dosis pro Kilo Körpergewicht: 0,1 g.
Letale Dosis pro Kilo Körpergewicht: 0,14 g.
Application: subcutan.
Lebensdauer: 25 Minuten nach der letzten Einspritzung.

Versuch 99. *Schweinchen,* Gewicht 6500 g.

29. XI. 1895. Vorm. 11 h. bekommt das Thier subcutan 4 ccm Crotonextract[1]), 0,008 g Crotin in 1 ccm. Nach der Vergiftung liegt das Thier den ganzen Tag still, frisst nichts, zeigt aber sonst keine krankhaften Symptome.

30. XI. Vorm. 10 h. Liegt wie gestern ganz still und hat noch nichts gefressen. Am Abend scheint es ganz gesund zu sein.

3. XII. Noch gesund.

Vorm. 11 h. 35 m. bis 12 h. Bekommt 6 ccm Crotonextract, das in 1 ccm 0,01 g Crotin enthält. Die Giftlösung wird in eine Fussvene eingespritzt, alle 5 Minuten 1 ccm. Nach der 3. Einspritzung wird der Puls unregelmässig, nach der 6. bekommt das Thier blutige Durchfälle. Wird losgebunden. Ausser den Durchfällen zeigt es nichts Auffallendes.

Nachm. 5 h. Hat noch blutige Durchfälle. Liegt am liebsten still, kann jedoch gut stehen und gehen. Puls normal.

4. XII. Wird am Morgen bei leidlichem Wohlbefinden angetroffen, d. h. es grunzt noch und verzehrt die ihm vorgesetzte reichliche Nahrung vollständig; im Uebrigen scheint es doch matt zu sein, liegt meist still und hat, wie gestern, reichliche, rothgefärbte, wässerige Durchfälle.

Toxische Dosen pro Kilo Körpergewicht: 0,005 subcutan und 0,009 intravenös.

Da eine möglichst genaue Untersuchung auf das Vorhandensein von Blutaustritten, etwaigen Thrombosen und Embolien hin stattfinden sollte, so schien es das Gerathenste, das Thier, dessen Tod sonst jedenfalls gewiss nicht an diesem Tage erfolgt sein würde, durch Entbluten zu tödten. Es wird daher aufgebunden und die Carotis communis dextra eröffnet, aus der das Blut unter kräftigem Druck herausströmt. Die Menge des ausgetretenen Blutes ist sehr reichlich (225 ccm). Obwohl es von Anfang an gerührt wird, tritt doch die Gerinnung spät ein, ist dann aber sehr reichlich.

Section. Nach der Eröffnung der Bauchhöhle zeigen sich sämmtliche abdominale Organe, ausser dem Blinddarm, der Entblutung entsprechend, ungemein blass und blutarm. Die Gefässe sind meist kaum als rothe Striche angedeutet. Das Cöcum dagegen, das beim Schwein bekanntlich spiralig aufgerollt ist, bildet, von aussen gesehen, eine blutrothe Fläche, welche den Eindruck der schwersten Entzündung macht. Die zu diesem Darmtheil gehörigen mesenterialen Lymphdrüsen sind an den Durchschnittsflächen in Folge blutiger Imbibition roth, die übrigen mesenterialen Lymphdrüsen dagegen sind sowohl von aussen als an den Durchschnittsflächen weiss. Im Mesenterium finden sich nirgends Blutaustritte, ebensowenig ist das Peritoneum parietale durch darunter befindliche

[1]) War aus fetthaltigen Samen bereitet und enthielt geringe Mengen Crotonolsäure.

Blutaustritte verfärbt. In der Harnblase findet sich eine mässige Menge hellgelben, klaren Harns. Die Schleimhaut der Harnblase ist ganz blass. Die Milz normal. Die Leber ist vollständig entblutet, hellbraun, ganz normal. Die Nieren zeigen ebenfalls nirgends pathologische Veränderungen. Der Magen ist prall gefüllt mit Speisen. Die Schleimhaut desselben ist durchweg blass und frei von Geschwüren, Blutaustritten und sonstigen Veränderungen. Der ganze Dünndarm ist ebenfalls ohne Veränderungen. In der oberen Hälfte des Dünndarms fehlt der Inhalt ganz, in der unteren Hälfte ist er vollständig flüssig und durch Galle gelblich gefärbt. Im Dickdarm und Mastdarm ist er röthlichgrau verfärbt, jedoch scheinen diese röthlichen, auf Blut zu beziehenden Massen nicht aus dem Dickdarm zu stammen, da dessen Schleimhaut normal ist. Der Inhalt des Dickdarmes ist durchweg flüssig. Das spiralig aufgewundene Darmstück, welches im Wesentlichen dem Blinddarm und dem obersten Abschnitt des Dickdarmes entspricht, ist seinem äusseren entzündeten Aussehen entsprechend auch nach dem Aufschneiden von innen nicht normal. Die Wandungen sind durchweg verdickt, zum Theil ödematös und zum Theil hämorrhagisch. Die Schleimhaut selbst ist an sehr vielen Stellen nekrotisch und mit grünschwarzen Massen bedeckt.

γ) Versuche an anderen Säugethieren.

Versuch 100. *Hund,* Gewicht 5400 g.

2. XII. 1895. Nachm. 4 h. Bekommt in die Vena jugularis sin. 5 ccm eines Crotonextractes[1], das in 1 ccm 0,008 g Crotin enthält (alle 5 Minuten 1 ccm). Nach mehreren Stunden ist noch keine Wirkung zu sehen.

3. XII. Wird am Morgen krank gefunden; liegt im Käfig immer still, ist stumpf und matt; vermag jedoch zu gehen, wenn er aus dem Käfig geholt wird, obwohl etwas unsicher. Frisst wenig.

4. XII. Noch krank, jedoch, wie es scheint, etwas besser als gestern.

5. XII. Jetzt fast ganz munter.

9. XII. Noch gesund. Das Thier bekommt daher um 12 h. Mittags in die Vena jugularis dextra wiederum 5 ccm Crotonextract, 0,01 g Crotin in 1 ccm (alle 5 Minuten eine Spritze = 1 ccm). Nach der 5. Einspritzung ist die Herzthätigkeit schwach, weshalb das Thier nichts mehr bekommt; es wird losgebunden. Nach einer halben Stunde hat es Diarrhöe; nach 1 Stunde legt es sich und bleibt liegen, ist matt und stumpf; es vermag zwar zu gehen, aber nur schlecht.

10. XII. Scheint wieder gesund zu sein.

14. XII. Noch gesund. Es erhält Mittags 12 h. 14 ccm Crotonextract[1], enthaltend 0,011 g Crotin in 1 ccm subcutan.

Nachm. 6 h. Nicht munter, liegt meist still, vermag zu gehen, obwohl etwas schlecht. Hat erbrochen.

15. XII. Kein Erbrechen mehr, sonst wie gestern.

16. XII. Hat an der Injectionsstelle Eiterung und Nekrose, sowie etwas hämorrhagisches Oedem der Haut und des subcutanen Bindegewebes bekommen. Hat auch Diarrhöe, im Uebrigen wie gestern.

17. XII. Noch Diarrhöe. Die Nekrose hat etwas zugenommen, sonst wie gestern. Das Thier hat die ganze Zeit nach der letzten Vergiftung etwas, aber nicht viel, gefressen, ist mager geworden.

18. XII. Wie gestern.

Nachm. 4 h. Das Thier wird durch Entblutung getödtet. Die Arteria carotis communis wird geöffnet; daraus fliesst das Blut nur unter geringem Druck heraus. Das Blut ist dunkel, coagulirt etwas später als normalerweise, dann aber ist die Fibrinbildung reichlich.

Toxische Dose pro Kilo Körpergewicht: 0,007 intravenös, 0,009 intravenös und 0,028 g subcutan.

Section. In den Därmen etwas blutiggefärbter Inhalt. Im Dünndarm hie und da Hyperämien; im Dickdarm auf der Höhe der Längsfalten mehrere, theils frische, theils schon verfärbte Geschwüre, die etwa hanfsamengross sind. Sonst sind nirgends pathologische Veränderungen zu sehen (mit Ausnahme der vorhin besprochenen Hautnekrose).

---

[1]) Enthält eine Spur von Crotonolsäure.

Versuch 101. *Hund,* Gewicht 16000 g.

22. I. 1896. Mittags 12 h. Subcutan 22 ccm Crotonextract, 0,013 g Crotin in 1 ccm. Wird unmittelbar nach der Vergiftung aufgeregt, bellt und beisst im Käfig.

1 Stunde später liegt er still und stumm, hat Inspirationsdyspnöe.

Nachm. 5 h. Liegt noch ganz still; wenn er jetzt beunruhigt wird, steht er auf, geht langsam und schlecht einige Schritte, bleibt bald stehen, lässt den Kopf hängen, legt sich bald wieder; ist träge und stumpf, versteht jedoch offenbar Anrede; frisst sehr wenig.

23. I. Wie gestern.

24. I. Liegt auf der einen Seite ganz still mit halb oder ganz geschlossenen Augen, fühlt sich kalt an (wie vorher), friert; reagirt etwas, wenn man ihn beunruhigt, ist aber offenbar *sehr* stumpf und schwach; frisst sehr wenig, und zwar nur ein wenig Milch. Kann nicht gehen oder stehen.

25. I. Wie gestern.

28. I. Vorm. 11 h. Liegt auf der einen Seite ganz stumpf da. Vermag kaum die Beine zu bewegen noch die Augen zu öffnen. Reagirt kaum bemerkbar bei irgend welcher Reizung. Respiration äusserst schwach, jedoch wahrnehmbar. Herzthätigkeit schwach.

Da ich an diesem Tage mich genöthigt sah, meine Arbeit abzubrechen, wird das Thier geschlachtet. Art. carotis communis wird geöffnet. Das Blut ist dunkel, fliesst langsam heraus und unter sehr geringem Druck; es coagulirt später als normalerweise.

Toxische Dosis pro Kilo Körpergewicht: 0,018 g.

Application subcutan.

Section. An den Injectionsstellen unter der Haut eine geringe Menge Oedem und unbedeutende Eiterung. Sonst keine makroskopischen Veränderungen. Im Harn reichlich Eiweiss.

Versuch 102. *Katze,* Gewicht 2700 g.

26. XII. 1895. Nachm. 6 h. Subcutan 14 ccm Crotonextract, 0,012 g Crotin in 1 ccm. Keine sofortige Wirkung.

Nachm. 9 h. Das Thier geht schlecht. Nachdem es beim Versuch, auf das im Käfig befindliche Liegbrett zu springen, die Vorderpfoten darauf gelegt hat, bleibt es lange in dieser Stellung stehen, ohne einen weiteren Versuch zu machen; nach einigen erfolglosen Versuchen gelingt es ihm, hinaufzuspringen. Frisst nichts.

27. XII. Wie gestern. Liegt still.

28. XII. Sehr krank; bleibt stets auf der einen Seite ganz still liegen; ist sehr stumpf, vermag weder zu gehen noch zu stehen; hat noch nichts gefressen; hat Dyspnöe.

Nachm. 7 h. Das Thier ist ganz stumpfsinnig und regungslos; hat fortwährend Dyspnöe; Puls sehr schwach; Brechbewegungen; bekommt einmal Krämpfe in den Extremitäten und Opisthotonus.

Nachm. 7 h. 15 m. ist das Thier todt.

Letale Dosis pro Kilo Körpergewicht: 0,062 g.

Application: subcutan.

Lebensdauer: 49 Stunden.

Section. An einer zweipfenniggrossen Fläche an der linken Seite des Körpers, wo das Gift eingespritzt worden war, sind die Haare nebst der Epidermis abgegangen; im subcutanen Bindegewebe etwas Oedem. Im Magen, im Uebergangstheil der Cardial- und Pylorushälfte zwei hanfsamengrosse Geschwüre. In der linken Herzkammer mehrere stecknadelkopfgrosse bis leinsamengrosse Ekchymosen.

Versuch 103. *Weisse Ratte,* Gewicht 220 g.

9. XII. 1895. Nachm. 4 h. Subcutan 1 ccm Crotonextract, 0,011 g Crotin in 1 ccm. Keine wahrnehmbare Wirkung.

10. XII. Hat nichts gefressen; scheint etwas krank zu sein.

Vorm. 11 h. Bekommt noch 1 ccm von demselben Extracte. Nach einigen Stunden matt, geht schlecht, ist wenigstens an den hinteren Extremitäten etwas paretisch. Frisst nichts. Hat Dyspnöe.

11. XII. Hat noch nichts gefressen; liegt still, ist sehr matt und stumpf; eine wasserklare Flüssigkeit fliesst in reichlicher Menge aus den Augen; wenigstens die hinteren Extremitäten paretisch.

12. XII. Wird am Morgen todt gefunden.
Letale Dosis pro Kilo Körpergewicht: 0,1 g.
Application: subcutan.
Lebensdauer: etwa 60 Stunden.
Section. An der Injectionsstelle ein schwach rothgefärbtes Oedem. Sonst nichts zu sehen.

Versuch 104. *Meerschweinchen,* Gewicht 550 g.
2. XII. 1895. Nachm. 4 h. Bekommt subcutan 2 ccm eines Crotonextractes, das in 1 ccm 0,008 g Crotin enthält.
3. XII. Liegt still, hat Dyspnöe, hat nichts gefressen.
Vorm. 8 h. stirbt das Thier.
Letale Dosis pro Kilo Körpergewicht: 0,029 g.
Lebensdauer: 16 Stunden.
Section: Keine deutlichen Veränderungen.

b) Wirkung auf Vögel.

Versuch 105. *Ente,* Gewicht 1550 g.
11. XII. 1895. Mittags 12 h. Subcutan 6 ccm eines Crotonextractes, das in 1 ccm 0,011 g Crotin enthält. Noch am Abend ziemlich munter.
12. XII. Hat etwas gefressen und getrunken, ist nicht ganz munter, liegt meist still, geht schlecht.
13. XII. Wie gestern.
14. XII. Aus den Augen fliesst Thränenflüssigkeit in reichlicher Menge, aber sonst ist in den Augen nichts Abnormes zu sehen. Im Uebrigen wie gestern.
15. und 16. XII. Keine Veränderung.
17. XII. Es fliesst noch aus den Augen; sonst scheint das Thier ganz gesund zu sein.
20. XII. Keine Veränderung.
Nachm. 6 h. Bekommt subcutan 12 ccm eines Crotonextractes, das in 1 ccm 0,012 g Crotin enthält. Diesen Tag keine Wirkung.
21. XII. Ziemlich munter, hat jedoch nichts gefressen, aber viel Wasser getrunken. Hat Diarrhöe.
22. XII. Wie gestern.
23. XII. Noch etwas Diarrhöe. Frisst etwas. Ist ziemlich munter. Es fliesst noch aus den Augen.
26. XII. Keine Veränderung seit 23. XII.
Nachm. 6 h. Bekommt subcutan 13 ccm Crotonextract, in 1 ccm 0,012 g Crotin. Nachher steht das Thier meist still, frisst nichts.
27. XII. Hat sehr wenig gefressen, aber trinkt viel Wasser; hat Diarrhöe. Es fliesst reichlich aus den Augen.
28. und 29. XII. Keine Veränderung.
31. XII. Hat etwas gefressen, viel Wasser getrunken. Scheint übrigens fast munter zu sein, hat jedoch fortwährend Diarrhöe.
1. I. 1896. Wie gestern. Wird durch Entblutung getödtet. Das Blut coagulirt sehr spät (und wenig).
Toxische Dosen pro Kilo Körpergewicht 0,042 resp. 0,092 und 0,1 g.
Application: subcutan.
Section. Keine makroskopischen Veränderungen sind zu finden.

Versuch 106. *Hahn,* Gewicht 2000 g.
31. XII. 1895. Vorm. 10 h. Subcutan 11 ccm Crotonextract, 0,013 g Crotin in 1 ccm.
Nachm. 7 h. Hat den ganzen Tag still im Käfig gestanden; frisst nichts; sieht fröstelnd und traurig aus, keine Durchfälle.
1. I. 1896. Hat sich etwas erholt; frisst etwas; keine Diarrhöe; steht meist ganz still und stumm, ausser wenn er beunruhigt wird.
3. I. Fast ganz gesund; frisst und geht gut.
Nachm. 4 h. Das Thier wird durch Entblutung getödtet.
Toxische Dosis pro Kilo Körpergewicht: 0,07 g.
Application: subcutan.
Section. Keine makroskopischen Veränderungen.

Versuch 107. *Gans,* Gewicht 4500 g.

26. XII. 1895. Nachm. 6 h. Subcutan 14 ccm Crotonextract, 0,012 g Crotin in 1 ccm. 1 Stunde später steht das Thier ganz still (und stumm) im Käfig. 2 Stunden später hat es wässerige Diarrhöen.

27. XII. Hat sehr wenig gefressen, trinkt viel Wasser, hat noch Diarrhöe und verhält sich übrigens wie gestern.

28. XII. Wie gestern. Abends 7 h. liegt das Thier ganz still; aus dem Käfig herausgenommen, steht es eine Weile still, macht dann einige kleine Schritte und legt sich bald wieder hin; hat fast nichts gefressen, trinkt nur; fortwährend wässerige Durchfälle.

29. XII. Wird am Morgen todt gefunden.

Letale Dosis pro Kilo Körpergewicht: 0,048 g.

Application: subcutan.

Lebensdauer: etwa 60 Stunden.

Section. Die Schleimhaut der Därme fast überall schieferfarbig, sehr fein dunkelpunctirt; es macht den Eindruck, als wären Eisenausscheidungen da. Ein Stück der Schleimhaut wird abgeschabt, mit einem Tropfen Salpetersäure versetzt. Der Ueberschuss an Salpetersäure wird entfernt, dann werden einige Tropfen Ferrocyankaliumlösung und ein Tropfen verdünnter Salzsäure zugesetzt, wonach die Probe unter dem Mikroskop untersucht wird; die Villi sind blaugrün gefärbt. Ein anderes Stück der Schleimhaut wird verascht, die Asche in verdünnter Salpetersäure gelöst und dann die Säure auf Wasserbad abgedunstet, wonach eine geringe Menge Ferrocyankalium und ein Tropfen Salzsäure zugesetzt werden: *die Probe wird dabei intensiv blau gefärbt.* Die Schleimhaut wird auch auf Kupfer geprüft — mit negativem Ausschlag. Die Gefässe der Serosa prall gefüllt. Ueberall in der Schleimhaut des Magens, aber nicht an den Mahlflächen, giebt es stecknadelkopfgrosse bis hanfsamengrosse Hämorrhagien. An der Injectionsstelle findet sich schwach rothgefärbtes Oedem. In der linken Herzkammer sind einige wenige, nicht ganz deutliche Blutungen. Die Leber blutreich.

Versuch 108. *Gans,* Gewicht 3400 g.

11. XII. 1895. Mittags 12 h. Subcutan 8 ccm eines Crotonextractes, das in 1 ccm 0,011 g Crotin enthält. Nachher liegt das Thier meist still und stumm.

12. XII. Liegt ganz still; wenn man das Thier aus dem Käfig herausnimmt, steht es auf dem Fussboden ganz still; wenn man es anstösst, macht es ein paar kleine Schritte und bleibt dann wieder still stehen, klappt aber mit den Flügeln, wenn man es beunruhigt. Hat nichts gefressen, aber viel getrunken; hat wässerige Diarrhöen.

13. XII. Hat sich etwas erholt, kann gehen, jedoch ziemlich schlecht; hat etwas gefressen, viel getrunken; hat fortwährend Diarrhöe; schreit, wenn es beunruhigt wird.

Vorm. 11 h. 30 m. bis 11 h. 40 m. Bekommt subcutan 14 ccm Crotonextract, 0,011 g Crotin in 1 ccm. Nachher steht das Thier im Käfig ganz still (und stumm).

Nachm. 4 h. Frisst nichts, aber trinkt; liegt ganz still, kann weder gehen noch stehen. Fortwährend Diarrhöe.

14. XII. Wird am Morgen todt gefunden.

Letale Dosis pro Kilo Körpergewicht: 0,045 g.

Application: subcutan.

Lebensdauer nach der letzten Vergiftung: etwa 15 Stunden.

Section. Veränderungen finden sich nur im Vormagen, wo etwa 6 Blutaustritte vorhanden sind, die punktförmig und zum Theil in Geschwüre übergegangen sind, welche die Schleimhaut durchsetzen. Die Kloakenschleimhaut ist etwas blutreicher als normalerweise.

Versuch 109. *Taube,* Gewicht 400 g.

13. XII. 1895. Nachm. 4 h. Subcutan 2 ccm Crotonextract, 0,011 g Crotin in 1 ccm.

Eine halbe Stunde später steht das Thier still und stumm.

14. XII. Wie gestern.

15. XII. Ganz gesund und munter.

21. XII. Noch gesund.

Mittags 12 h. Subcutan 4 ccm Crotonextract, 0,012 g Crotin in 1 ccm.

Am Abend. Das Thier steht still, frisst nichts.

22. XII. Frisst nichts, trinkt, hat Durchfälle.

23. XII. Scheint fast gesund zu sein.
26. XII. Noch gesund.
Nachm. 6 h. Subcutan 8 ccm Crotonextract, 0,012 g Crotin in 1 ccm.
Eine halbe Stunde später steht das Thier ganz still.
3 Stunden später vermag es auf den Beinen nicht zu stehen, hat Dyspnöe.
27. XII. Ist am Morgen todt.
Letale Dosis pro Kilo Körpergewicht: 0,22 g.
Application: subcutan.
Lebensdauer nach der letalen Dosis: etwa 12 Stunden.
Section. Die Schleimhaut, namentlich die der obersten Theile des Dünndarms, ist hyperämisch; in den unteren Theilen finden sich hie und da Ekchymosen; auch im Mesenterium, in der unmittelbaren Nähe einiger Gefässe, sieht man einige Ekchymosen.

Versuch 110. *Taube,* Gewicht 400 g.
21. XII. 1895. Mittags 12 h. Subcutan 4 ccm Crotonextract, 0,012 g Crotin in 1 ccm.
Am Abend. Das Thier steht meist still, frisst nicht.
22. XII. Wie gestern Abend, frisst wenig, trinkt gern, hat Durchfälle.
23. XII. Hat sich erholt, jedoch offenbar nicht ganz munter; hat noch etwas Diarrhöe.
26. XII. Scheint gesund zu sein.
Nachm. 6 h. 8 ccm Crotonextract, 0,012 g Crotin in 1 ccm.
Eine halbe Stunde später stirbt das Thier.
Letale Dosis pro Kilo Körpergewicht: 0,24 g.
Application: subcutan.
Lebensdauer nach der letzten Dosis: 1/2 Stunde.
Section. Am mittleren Theil des Dünndarms einige subseröse Ekchymosen; sonst sind keine makroskopischen Veränderungen zu finden.

Ergebnisse. Wie aus diesen sowie aus mehreren anderen unten anzuführenden Versuchen sich zunächst ergiebt, treten bei Crotinvergiftung von Warmblütern folgende allgemeine Symptome auf.

Bei subcutaner Application kleiner, nicht tödtlicher Dosen, 0,02—0,04 g Crotin[1]) pro Kilo *Kaninchen,* wird das Thier einige Stunden oder zuweilen erst einige Tage nach der Vergiftung etwas stumpf. Es sitzt oder liegt am liebsten auf derselben Stelle ganz still, macht ungern Bewegungen, doch ist keine Lähmung da. Das Thier vermag die gewöhnlichen Bewegungen auszuführen, falls es beunruhigt wird; dabei ist jedoch eine gewisse Schwäche oder jedenfalls eine gewisse Trägheit nicht zu verkennen. Ausserdem hat das Thier den Appetit gänzlich oder fast gänzlich verloren, weshalb es auch allmählig abmagert und an Gewicht abnimmt. Einige Tage nach der Vergiftung zeigen sich an der Injectionsstelle Zeichen von Reizung und Entzündung, und zwar zunächst ein schwach rothgefärbtes Oedem und nach noch einigen Tagen eben dort auch geringe Eiterung oder auch ein kleiner Knoten, der eine eigenthümliche, käseartige, feste Masse enthält. Schliesslich kann auch eine geringe Nekrose auftreten, und zwar, wie es scheint, auch bei Verwendung eines von Crotonolsäure (Crotonharz, Dunstan) völlig freien Extractes. Beim Vorhandensein von Spuren der letztgenannten Säure tritt immer einige Tage nach einer subcutanen Injection (ausser mehr oder weniger deutlicher Eiterung) deutliche Nekrose auf, die dann im Laufe der folgenden Tage sich nach und nach vermehrt, so dass sie schliesslich recht beträchtlich werden kann, ohne jedoch den Tod des Thieres herbeizuführen.

---

[1]) Bei Versuchen, die an Kaninchen in Upsala gemacht wurden, wirkte diese Dosis tödtlich, in Strassburg aber nicht.

Hat man eine etwas grössere, also letale Dosis, d. h. 0,05 bis 0,08 g pro Kilo Körpergewicht, subcutan eingespritzt, so stellen sich anfänglich die gleichen allgemeinen Symptome ein wie bei der Vergiftung mit einer nicht tödtenden Dosis, d. h. das Thier verliert den Appetit, es wird stumpf, legt eine unverkennbare Abneigung spontanen Bewegungen gegenüber an den Tag und fühlt sich kalt an [1]). 1—2 Tage nach der Vergiftung stellt sich deutliche Inspirationsdyspnöe ein, die dann fortdauert, während das Herz noch leidlich gut arbeitet. Nach noch 1—2 Tagen oder zuweilen früher wird das Thier zugleich sehr schwach, liegt regungslos mit halbgeschlossenen Augen und vermag kaum zu gehen oder zu stehen. Es reagirt wenig oder gar nicht auf äussere Eindrücke. Die Augen sind oft abnorm feucht und die Gefässe der Bindehaut unbedeutend injicirt (in einem Falle wurde am dritten Tage nach der Vergiftung eine ungemein reichliche Absonderung von Thränenflüssigkeit beobachtet); die Stumpfheits- und Lähmungssymptome nehmen zu, und das Thier fällt endlich auf die Seite und bleibt dyspnoisch liegen. Fäces gehen oft spontan ab, sind aber nicht flüssig. Die Respiration wird immer oberflächlicher und geht schliesslich in völlige Respirationslähmung über; auch die Herzthätigkeit hat abgenommen, das Herz arbeitet schwächer als vorher, und die Frequenz hat sich etwas verringert. Aber immer dauert die Herzthätigkeit einige Zeit nach dem Aufhören der Respiration fort. Die Einführung künstlicher Respiration, nachdem das Athmen fast völlig aufgehört hat, ändert nichts am Verlaufe. — Nachdem die obenerwähnte Dyspnöe eingetreten ist und sich vermehrt hat, können sich unter Umständen auch allgemeine Krämpfe während einiger Secunden einstellen; diese sind aber dann immer schwach. In der Regel treten überhaupt keine Krämpfe ein. In ein paar Fällen zeigten sich auch eigenthümliche fibrilläre Zuckungen in einem oder dem anderen Fusse oder am Kopfe.

Was die localen Symptome anlangt, so stellen sich hier, wie bei Verwendung kleiner Dosen, einen oder einige Tage nach der Injection Zeichen von Reizung und Entzündung ein, so namentlich ein schwach rothgefärbtes Oedem im subcutanen Bindegewebe auf einem Gebiet von etwa 20—40 qcm um die Injectionsstelle herum. Gewöhnlich kommt es auch bei Verwendung eines crotonolsäurehaltigen Extractes nicht bis zur Eiterung, jedenfalls nicht bis zur Nekrose, da das Thier nicht lange genug lebt, um die Entstehung derselben zu ermöglichen.

Kommt bei der Vergiftung eine sehr grosse, also mehr als letale Dose, z. B. 0,15 g pro Kilo Körpergewicht, zur Verwendung, so kann der Tod des Thieres unter Umständen bereits eine Viertelstunde nach der Vergiftung erfolgen, und zwar unter plötzlichen allgemeinen Krämpfen und unter Dyspnöe. Die Todesursache ist in solchen Fällen wahrscheinlich Herzlähmung. Siehe darüber das Folgende.

Bei intravenöser Application kleiner Dosen des Giftes stellen sich im Allgemeinen die gleichen Symptome, und zwar in derselben Reihenfolge ein, wie bei subcutaner Application, aber die toxische,

---

[1]) Schon 4—6 Stunden nach der Vergiftung enthält der Harn gerinnbares Eiweiss, bisweilen auch Methämoglobin oder auch Hämoglobin, die dagegen nie bei Crotinvergiftung anderer Thiere auftreten.

bezw. die kleinste tödtende Dose ist, wie zu erwarten steht, kleiner, und der Tod der Thiere scheint früher zu erfolgen, als bei subcutaner Application der kleinsten tödtlichen Dose. Ferner tritt im Harn Blut häufiger bei intravenöser als bei subcutaner Application auf. Namentlich war bei den Vergiftungsversuchen an Kaninchen, die ich im April und Mai 1896 in Upsala anstellte, im Harn fast ausnahmslos Blut vorhanden, wie denn die Upsalaer Kaninchen im Ganzen für das Gift empfindlicher zu sein schienen als z. B. die Strassburger Kaninchen.

Bei intravenöser, im Laufe einer halben Stunde vorgenommener Application einer grossen Dose, z. B. von 0,08 g pro Kilo Körpergewicht, trat Dyspnöe schon während der Injectionen auf; deutliche Lähmungssymptome stellten sich bereits einige Stunden nach der Vergiftung ein.

Vergiftungsversuche bei stomachaler Einverleibung des Giftes habe ich nicht in genügender Zahl gemacht, um ein Urtheil über das Verhalten der Versuchsthiere fällen zu können. Der auf S. 76 besprochene Versuch zeigt indess, dass man bei stomachaler Application ganz bedeutende Dosen, fast bis zu 0,5 g pro Kilo Körpergewicht, verwenden kann, ohne den Tod des Thieres herbeizuführen, obwohl dasselbe 1—2 Tage lang krank wird, wobei ziemlich die gleichen Symptome erscheinen, wie bei subcutaner Vergiftung mittelst einer nicht tödtenden Dose. Offenbar ist bei stomachaler Application des Crotins zum Tödten eines Kaninchens eine weit grössere Dose erforderlich, als bei subcutaner Application, was übrigens von vornherein zu erwarten war, da wir aus dem Vorhergehenden wissen, wie leicht der Magensaft das Gift zu zerstören vermag.

Bei intravenösen Vergiftungsversuchen an *Schweinen* liegen die Verhältnisse etwas anders als bei denen an Kaninchen. Jene werden zwar auch bei Verwendung so kleiner Dosen wie 0,02—0,04 g pro Kilo Körpergewicht auf eine kurze Zeit krank, aber mit Dosen, welche Kaninchen sicher tödten, d. h. mit 0,05—0,1 g pro Kilo Körpergewicht, gelingt es nicht, ein Schweinchen zu tödten. In dem einzigen der einschlägigen Versuche (Versuch 98), der den Tod des Versuchsthieres zur Folge hatte, war die verwendete Dose ungefähr 0,14 g pro Kilo Körpergewicht, also etwa 3mal grösser als die zum Tödten eines Kaninchens nöthige Dose. Dies stimmt ja auch gut zu dem, was wir früher über die antitoxische Wirkung des Schweineblutplasmas erfahren haben. Die Thiere werden indessen auf eine kurze Zeit krank und zwar, wie es scheint, in ungefähr gleich hohem Grade bei subcutaner wie bei intravenöser Application; im ersteren Falle zieht sich der Verlauf häufig sogar etwas mehr in die Länge als im letzteren. Bei intravenöser Application von z. B. 0,05 g pro Kilo Körpergewicht treten folgende Symptome auf. Das Thier wird einige Minuten nach der Injection deutlich krank; es läuft sehr schlecht oder überhaupt gar nicht, liegt regungslos, hat Dyspnöe, fängt oft bald zu frieren an, die Speichelabsonderung vermehrt sich, häufig stellt sich auch Erbrechen ein, und Fäces von normaler oder auch etwas flüssiger Consistenz gehen nicht selten ab [1]). Der Harn enthält gerinnbares Eiweiss, das sehr früh,

---

[1]) Die heftigen blutigen Durchfälle, die bei dem im Versuche 99 erwähnten Thiere sich einstellten, sind zweifellos der in dem dabei verwendeten Extracte

schon eine Stunde nach der Vergiftung, vorhanden zu sein scheint. Aber bereits 1—2 Stunden nach der Vergiftung wird das Thier oft merkbar munterer, obwohl es gewöhnlich noch immer ganz still liegen bleibt und dargebotenes Fressen entweder gar nicht oder jedenfalls nur in sehr geringer Menge verzehrt. Etwa 24 Stunden nach der Vergiftung ist es offenbar munterer, weniger stumpf und schwach als vorher, steht dann und wann auf und nimmt eine geringe Menge Nahrung zu sich; nach weiteren 24 Stunden oder bisweilen früher ist es wieder, wie es scheint, ganz gesund. Der Harn enthält fortwährend Eiweiss, nunmehr aber nur in geringer Menge.

Wie bereits angedeutet, hat es den Anschein, als ob das Crotin Schweinen gegenüber keine giftigere Wirkung bei intravenöser als bei subcutaner Application ausübe, was mit der vorhin besprochenen antitoxischen Wirkung des Schweineblutplasmas zusammenhängen dürfte. Im Gegentheil scheint es nach subcutaner Application einen oder ein paar Tage länger zu dauern, bis das Thier sich völlig erholt hat. Dies dürfte auf der Entzündung beruhen, die Crotin bei subcutaner Einspritzung bei diesen Thieren ebenso gut wie bei Kaninchen hervorruft. Wenigstens stellen sich bei subcutaner Application des Giftes nach ein paar Tagen bisweilen Symptome von Blepharoadenitis ein; in einem Falle (Versuch 97) wurden am dritten Tage nach der Vergiftung die Ohren stark cyanotisch, ganz blauroth, was vielleicht mit der Entstehung von Thromben daselbst zusammenhing. In einem Falle, wo ich sehr grosse Dosen verwendete, traten in den meisten Muskeln des Rumpfes Krämpfe auf, die jedoch ziemlich schwach waren.

An anderen Säugethieren als Kaninchen und Schweinchen habe ich nicht sehr viele Vergiftungsversuche gemacht. Die im Vorhergehenden mitgetheilten Versuche an *Hund, Katze, weissen Ratten* und *Meerschweinchen* zeigen indessen, dass bei allen diesen Thieren die Vergiftungssymptome ungefähr dieselben sind wie bei Kaninchen [1]), obgleich das Gift nicht die gleiche Wirkung auf defibrinirtes Blut von diesen Thieren übt wie auf defibrinirtes Kaninchenblut. Es ist jedoch zu bemerken, dass die bei Kaninchen so oft auftretende Hämoglobin- bezw. Methämoglobinurie sich in keinem einzigen Falle bei den an anderen Thieren gemachten Versuchen hat nachweisen lassen. Dies steht auch mit der Thatsache im Einklang, dass es nur die Blutkörperchen des Kaninchens sind, die das Crotin in nennenswerthem Grade aufzulösen

---

vorhandenen Crotonolsäure zuzuschreiben. Das Gleiche gilt auch von der Nekrose der Schleimhaut des Mastdarmes, die bei diesem Thiere zu finden war. Derartige Erscheinungen habe ich bei den recht zahlreichen Versuchen, die an anderen Schweinchen gemacht wurden, und bei denen stets crotonolsäurefreies Extract zur Verwendung kam, nicht nachweisen können. Diesen Versuch habe ich mittheilen wollen, um zu zeigen, welche Symptome auftreten *können*, wenn das benutzte Crotonextract Crotonolsäure enthält.

[1]) Dass nach Ausweis der betreffenden Versuche bei Hund und Katze Erbrechen stattfinden kann, bildet keine bemerkenswerthe Abweichung, da Kaninchen bekanntlich nicht erbrechen können. Bei crotinvergifteten Katzen scheinen Krämpfe sich leichter einzustellen, als bei Kaninchen und anderen Warmblütern. Die Diarrhöe, die bei dem zum Versuche 100 benutzten Hunde auftrat, dürfte nicht mit Sicherheit dem Crotin zuzuschreiben sein, sondern liesse sich vielleicht daraus erklären, dass in dem verwendeten Extracte Spuren von Crotonolsäure vorhanden waren, die ja leicht Diarrhöe verursacht.

vermag. Uebrigens ist es nicht unmöglich, dass das Crotin nicht defibrinirtes Blut von allen rothblütigen Thieren venös macht. Dies ist jedenfalls bei allen nicht defibrinirten Blutarten, worauf ich das Gift geprüft habe, der Fall gewesen. Was den Giftigkeitsgrad des Crotins Hunden, Katzen, Ratten und Meerschweinchen gegenüber betrifft, ist die Zahl der von mir an diesen Thieren angestellten Versuche allzu gering, um eine bestimmte Aeusserung darüber zu gestatten. Nach den mitgetheilten Versuchen zu urtheilen, dürfte es bei Katzen ziemlich ebenso giftig sein wie bei Kaninchen.

Fassen wir schliesslich die wenigen, an *Vögeln* gemachten Versuche ins Auge, so gewahren wir zunächst, dass das Crotin auch bei ihnen jene deprimirende und endlich völlig lähmende Wirkung ausüben kann, die es bei allen warmblütigen Thieren zur Folge zu haben scheint. Diese Wirkung äussert sich bei Vögeln in einer ausgesprochenen Stumpfheit, sowie in unverkennbarer Abneigung und schliesslich völliger Unfähigkeit, spontane Bewegungen auszuführen. Bemerkenswerth ist ferner, dass bei den meisten der Vogelarten, an denen ich Versuche gemacht habe, anhaltende wässerige Durchfälle und, wohl im Zusammenhang damit, heftiger Durst eintraten. Bei der Ente war auch die überaus reichliche Absonderung von Thränenflüssigkeit auffallend. Schliesslich ruft das Crotin auch bei Vögeln locale Entzündung hervor.

Was den Giftigkeitsgrad anlangt, so deuten die angeführten Beispiele darauf hin, dass sowohl bei Enten als auch bei Hühnern und Tauben grosse Dosen nöthig sind, um die Thiere zu tödten. Es verdient untersucht zu werden, ob dies vielleicht darauf beruht, dass das Blutplasma bei ihnen antitoxisch wirkt, wie dies bei Schweinen der Fall ist. (Der Versuch 30 spricht jedenfalls für die Annahme, dass das Serum des Hühnerblutes der Wirkung des Ricins entgegenwirkt.) Gänsen gegenüber scheint das Crotin ebenso giftig wie Kaninchen gegenüber zu sein.

Ueber die Wirkung des Abrins und des Ricins auf warmblütige Thiere habe ich keine vollständigen Untersuchungen gemacht, nur wenige Vergiftungsversuche an Kaninchen, Katzen und Tauben. Aus der durch diese Versuche gewonnenen geringen Erfahrung geht hervor, dass namentlich Ricin bei Kaninchen und Katzen weit giftiger ist als Crotin, was ja auch zu den Angaben Stillmark's und Anderer über die enorme Giftigkeit des Ricins stimmt. Die Vergiftungssymptome sahen den bei Crotinvergiftung eintretenden ziemlich ähnlich; eine bemerkenswerthe Verschiedenheit besteht jedoch darin, dass das Ricin meiner Erfahrung nach den Darmcanal bedeutend mehr angreift und bei Verwendung grosser Dosen blutiges Erbrechen resp. Brechdurchfälle hervorruft. Bei einer Katze, die 0,01 g Ricin pro Kilo Körpergewicht intravenös bekommen hatte und 3 Stunden nach der Vergiftung gestorben war, war die Schleimhaut des Dünndarmes äusserst angeschwollen und ganz roth in Folge von Hyperämie und Blutungen. Bei einem mit 0,003 g Ricin pro Kilo Körpergewicht vergifteten Kaninchen war die Schleimhaut des Dünndarmes wie mit zahllosen rothen und schwarzen Körnchen bestreut, die sich unter der Lupe als Blutansammlungen in enorm erweiterten Gefässen, sowie als Blutaustritte erwiesen; auch im Mesenterium und namentlich im Omentum majus fanden sich Hunderte

von grösseren und kleineren Blutaustritten. Auch bei Tauben verursachte das eben genannte Gift Blutaustritte und Hyperämie im Darmcanal. Bei Vergiftung von Kaninchen mit Abrin (0,02 g pro Kilo Körpergewicht, subcutan) trat ebenfalls Hyperämie in der Schleimhaut des Dünndarmes, sowie zirkelrunde Blutungen im cardialen Theil der Schleimhaut des Magens auf.

Versuchen wir nun über die Art und Weise, wie das Crotin die vorhin erwähnten Vergiftungssymptome hervorruft, einigermassen klar zu werden.

3. Wirkung auf das Blut der vergifteten Thiere.

Aus früher Angeführtem haben wir ersehen, dass das Crotin *in vitro* eine gewisse Einwirkung auf nicht defibrinirtes Blut von vielleicht allen möglichen warmblütigen Thieren hat, indem derartiges Blut unter Einwirkung des Giftes leicht venös wird. Mit Sicherheit habe ich dies bei Kaninchen, Schweinen, Hunden und Katzen nachgewiesen. Eine andere Frage ist es, ob das Crotin eine ebensolche directe Einwirkung auf das Blut dieser Thiere *in corpore* ausübt. Ich halte das für sehr wahrscheinlich, obgleich ich zur Zeit keinen ganz sicheren Beweis dafür zu erbringen vermag. Wir haben gesehen, dass eines der bei crotinvergifteten Thieren (Fischen und Warmblütern) am stärksten hervortretenden Symptome Dyspnöe ist, bekanntlich ein Symptom, das der Reizung des Respirationscentrums durch ein abnorm venöses Blut sein Dasein verdanken kann. Da nun das Crotin *in vitro* nachweislich das Blut venös macht, ist es denkbar, dass das Auftreten von Dyspnöe bei den Thieren auf einer directen Einwirkung des Giftes auf das Blut beruht. Dass bei crotinvergifteten Thieren, die Dyspnöe haben, das Blut abnorm venös ist, davon habe ich mich überzeugt; dies ist aber natürlich kein Beweis dafür, dass diese Venosität auf einer directen Einwirkung des Giftes beruhe. Indessen wird man auf alle Fälle annehmen dürfen, dass die betreffende Einwirkung des Giftes neben anderen Ursachen zur Entstehung der Dyspnöe beiträgt. Wenn man z. B. ein Kaninchen mittelst einer nicht zu grossen Dose vergiftet hat, so scheint das Blut des vergifteten Thieres wenigstens einige Stunden nach der Vergiftung noch normal zu sein, obgleich *in vitro* deutliche Venosität sich einstellt, schon einige Minuten, nachdem sich das Gift mit dem Blute gemischt hat. Diese Verschiedenheit lässt sich daraus erklären, dass das lebende Thier mittelst der Respiration eine Zeit lang dem Blute und dem Organismus eine genügende Menge Sauerstoff zuzuführen vermag, um den vom Gifte vielleicht verbrauchten zu ersetzen. Dies geschieht, solange das Blut zur Sauerstoffübertragung völlig tauglich ist. Auf die Dauer scheint es jedoch nicht im Stande zu sein, diese Function zu versehen. Bei crotinvergifteten Thieren, die Dyspnöe haben, nimmt diese nämlich bei Anstellung künstlicher Athmung auch dann nicht ab, wenn das Herz noch leidlich gut arbeitet. Dies kann wohl darauf beruhen, dass das Blut nunmehr seiner gewöhnlichen Function nicht in dem gleichen Masse wie vorher zu genügen vermag. Seine Fähigkeit, aus der Luft Sauerstoff aufzunehmen, ist möglicherweise vielleicht geringer geworden als vorher. Wir haben gesehen, dass das Crotin *in vitro* auf die Blutkörperchen des Kaninchens und

s Schweines eine gewisse zerstörende Wirkung ausübt, indem dielben theilweise zusammengeklebt, die des Kaninchens ausserdem zum heil aufgelöst werden. Und es ist wohl *möglich*, dass das betreffende rift auch einige Wirkung auf die Blutkörperchen des Hundes und der Katze ausübt, obwohl sich dies mit Hülfe des Mikroskops nicht wahrtehmen lässt. Was die Blutkörperchen des Kaninchens betrifft, so habe ich mit Sicherheit festgestellt, dass sie auch *in corpore* früher oder später abnorm, unregelmässig und theilweise zusammengeklebt werden. Dass solche Blutkörperchen nicht mehr zu functioniren vermögen, kann uns natürlich nicht Wunder nehmen [1]). Hinsichtlich der Blutkörperchen des Schweines habe ich fast nur in einem einzigen Falle etwas beobachtet, was darauf hindeutet, dass auch sie *in corpore* zusammenkleben und abnorm werden, ich meine den Sectionsbefund des Versuches 98. Aber wir wissen ja, dass das Plasma des Schweineblutes der zerstörenden Wirkung des Giftes auf die Blutkörperchen entgegenzuwirken vermag.

4. Wirkung auf das Herz und den Blutdruck.

Welche deutliche Einwirkung das Crotin auf den Blutdruck hat, geht aus folgenden Versuchen hervor.

Versuch 111. *Katze,* Gewicht 3200 g.

26. XII. 1895. Eine Injectionscanüle wird in die Vena jugularis dextra eingeführt; in die Arteria carotis sin. eine andere Canüle, die mittelst eines Kautschukschlauches mit einem Manometer in Verbindung gebracht wird. In die Vena jugularis wird ein Kochsalzcrotonextract eingespritzt, das aus nicht entölten Samen bereitet ist und in 1 ccm etwa 0,012 g Crotin enthält. Alle 4—8 Minuten wird eine Einspritzung von nur je 1 ccm gemacht.

Es stellt sich dabei heraus, dass sich der Druck binnen $^1/_2$—1 Minute nach jeder Einspritzung um je 75—100 mm verringert, und dass er dann im Laufe von $3^1/_2$—5 Minuten sich wieder steigert, bis er fast die ursprüngliche Höhe (vor der Injection) erreicht. Der Versuch dauert 2 Stunden lang, und die Menge des in dieser Zeit eingespritzten Extractes beträgt im Ganzen 19 ccm. Vor Beginn des Versuches war der Durchschnittsdruck 183 mm, zu Ende desselben 136 mm [2]). Während der ganzen ersten Stunde des Versuches bleibt die Pulsfrequenz fast unverändert, ungefähr 210 in der Minute, während der zweiten ist sie 140—170 in der Minute. Die Respiration bleibt während des grösseren Theiles des Versuches fast normal, wird gegen Ende desselben oberflächlich; unmittelbar nach Schluss des Versuches ist der Puls noch deutlich wahrnehmbar, obwohl schwach; es findet aber fast keine Athmung mehr statt; das Blut ist sehr venös und gerinnt später als normalerweise.

Bei der Section des Thieres finden sich einige Ekchymosen unter dem Pericardium viscerale, sowie im linken Ventrikel des Herzens; die Leber zeigt die bei Katzen ja häufige Muskatnussstructur. Sonst keine makroskopischen Veränderungen.

Versuch 112 [3]). *Katze,* Gewicht 2450 g.

8. I. 1897. Nachdem das Thier aufgebunden worden, wird Tracheotomie gemacht, in die Arteria carotis sin. wird eine Glascanüle und in die Vena jugularis

---

[1]) Bei Verwendung einer hinreichend grossen Dose, namentlich bei intravenöser Application derselben, kann ein Theil der Blutkörperchen des Kaninchens aufgelöst werden, und zwar bereits eine halbe Stunde nach der Vergiftung.

[2]) Ueberall, wo nicht anders gesagt wird, ist der Durchschnittsdruck gemeint.

[3]) Dieser Versuch, sowie alle die folgenden Blutdruckversuche, sind im pharmakologischen Institut zu Leipzig unter der Anleitung des Herrn Professor

dextra eine verschliessbare Injectionscanüle eingeführt, worauf die Glascanüle mittelst eines Kautschukschlauches mit dem Baltzar'schen Kymographion in Verbindung gebracht wird.

Vorm. 10 h. 52 m. Vor der Injection des Giftes ist der Durchschnittsdruck in der Arterie 139 mm, die Pulsfrequenz 132 und die Respirationsfrequenz 18 in der Minute. 8 Secunden nach der Injection von 1 ccm Kochsalzcrotonextract, entsprechend 0,014 g Crotin, in die Vena jugularis fängt der Druck an, sich zu verringern, und sinkt dann im Laufe von 5 Secunden vom Maximum 144 bis zum Minimum 100 mm, worauf er dann bald wieder bis zur ursprünglichen Höhe steigt, und zwar ohne merkbare Veränderung der Herzthätigkeit oder des Athmens.

Vorm. 11 h. 6 m. Injection von 4 ccm des Extractes. Nach 8 Secunden fängt der Blutdruck an, sich schnell zu verringern, sinkt im Laufe von 5 Secunden vom Maximum 126 bis zum Minimum 24 mm herunter, wobei sich das Herz langsam erweitert und schliesslich in Diastole stehen bleibt; als es sich nach Verlauf der genannten 5 Secunden aufs Neue contrahirt, steigt der Druck bis zu 62 mm, worauf von Neuem eine colossal verlängerte Diastole eintritt; der Druck sinkt dabei wieder bis zu fast 24 mm herunter; der Process wiederholt sich noch ein paar Mal, worauf die Herzthätigkeit weniger abnorm, mehr frequent wird, so dass im Laufe der folgenden 30 Secunden das Herz 21 Contractionen macht und der Durchschnittsdruck des Blutes 51 mm beträgt; in den darauf folgenden 3 Minuten ist die Herzfrequenz 54—64 in der Minute, während sich der Blutdruck durchschnittlich um 45 mm herum hält. Darauf fängt die Herzthätigkeit an, etwas unregelmässig zu werden, während sich der Blutdruck allmählig etwas steigert.

Der Durchschnittsdruck ist 11 h. 11 m.: 59 mm.
12 m.: 63 mm.
13 m.: 79 mm.
15 m.: 95 mm.
16 m.: 113 mm. Während der folgenden 6 Minuten bleibt er ziemlich auf dieser Höhe erhalten.
23 m.: 108 mm.
25 m.: 88 mm.

Injection von 1 ccm des Extractes; der Druck sinkt nach einigen Secunden von 100 bis 66 mm; unmittelbar darauf werden 3 ccm injicirt, wobei die gleichen Erscheinungen eintreten wie bei der vorigen Injection von 4 ccm. Die Diastole des Herzens verlängert sich enorm, wobei der Druck vom Maximum 80 bis zum Minimum 20 mm heruntersinkt; bei der folgenden Systole steigert er sich bis zu 40 mm. Der Process wiederholt sich dann ein paar Male, worauf die Herzthätigkeit nach und nach weniger langsam wird, so dass sie nach einer Minute (um 11 h. 27 m.) 52 in der Minute ist, während der Durchschnittsdruck 41 mm beträgt. Dieser Druck bleibt während der folgenden 5 Minuten erhalten, er steigert sich dann sehr langsam, ist

11 h. 37 m.: 54 mm, Herzfrequenz 102,
43 m.: 66 mm, Herzfrequenz 120.

Der Druck bleibt dann während der folgenden 12 Minuten ungefähr auf dieser Höhe, jedoch mit gelegentlicher Unterbrechung durch kürzere Perioden gesteigerter Herzerweiterung.

11 h. 55 m. Das Athmen wird einige Secunden lang durch Verschluss der Trachealcanüle unterbrochen: der Druck steigt nicht, nimmt eher etwas ab; der Durchschnittsdruck ist während der folgenden 5 Minuten ungefähr 48 mm.

12 h. Der Bauch wird einige Minuten lang comprimirt: das gleiche Ergebniss wie bei der Unterbrechung der Respiration. Der Durchschnittsdruck ist

12 h. 7 m.: 38 mm. Die Thätigkeit des Herzens unregelmässig, seine Frequenz ist 90 in der Minute. Injection von 5 ccm des Extractes: der Druck verringert sich nur unbedeutend, die Herzfrequenz nimmt ab.

12 h. 10 m.: 37 mm.
13 m.: 40 mm.
22 m.: 37 mm. Injection von 2 ccm des Extractes; der Druck sinkt unbedeutend; die Herzfrequenz nimmt ab.

R. Böhm gemacht worden. Für das gefällige Entgegenkommen und die ausgezeichnete Hülfe, die mir dabei sowohl Herr Geheimrath Böhm als auch sein erster Assistent, Herr Professor A. Heffter, zu Theil werden liessen, danke ich hiermit diesen Herren verbindlichst.

12 h. 24 m.: 31 mm.
26 m.: 32 mm.
30 m.: 29 mm.
40 m.: 33 mm. Die Thätigkeit des Herzens unregelmässig, seine Frequenz 84.

12 h. 50 m.: 32 mm. Injection von 2 ccm des Extractes: dieselbe Wirkung wie bei der letzten Injection oder noch weniger.

12 h. 53 m.: 25 mm. Injection von 3 ccm des Extractes: keine deutliche Wirkung. Der Versuch wird abgebrochen.

Dieser Versuch zeigt, dass eine kleine intravenöse Dose von etwa 0,005 g pro Kilo Körpergewicht den Blutdruck schnell um ziemlich vieles zu verringern vermag; dabei ändert sich die Pulsfrequenz nicht merkbar; der Druck steigt indess bald wieder zu seiner vorigen Höhe. Eine grössere Dose, 0,02 g pro Kilo Körpergewicht, intravenös, verringert schnell den Blutdruck bedeutend, während die Pulsfrequenz in hohem Grade abnimmt, dann steigt der Druck wieder langsam an, jedoch nicht bis zur vorigen Höhe. Nach einiger Z··it fängt er wieder an, langsam zu sinken. Wenn nun ungefähr die gleichen Dosen von Neuem eingespritzt werden, treten wieder die nämlichen Erscheinungen ein, obwohl die Grösse der ersten Senkung nicht ganz so bedeutend ist wie vorher. Ungefähr eine Stunde nach Beginn des Versuches, nachdem das Thier im Ganzen etwa 0,05 g pro Kilo Körpergewicht bekommen hat, scheint das vasomotorische System gelähmt zu sein; auch das Herz ist jetzt schwach. Eine wiederholte Injection hat dann nur sehr geringe oder gar keine Wirkung.

Versuch 113. *Kaninchen*, Gewicht 2250 g.

7. I. 1897. Dasselbe Verfahren wie beim Versuch 112.

10 h. 52 m. 30 s.: 76 mm. Pulsfrequenz 246. Injection von 4 ccm Kochsalzcrotonextract: der Druck sinkt im Laufe von 30 Secunden vom Maximum 82 bis zum Minimum 1 mm herunter; der Puls wird etwas unregelmässig, seine Frequenz verringert sich bis zu 90 in der Minute, in dem die Diastole sich bedeutend verlängert (grosse Schwankungen).

10 h. 55 m.: 16 mm. Pulsfrequenz 134.
58 m.: 26 mm. Pulsfrequenz 152.
11 h. — m.: 34 mm.
1 m.: 39 mm.
3 m.: 55 mm. Pulsfrequenz 180.
4 m.: 68 mm.
10 m.: 84 mm. Pulsfrequenz 222.
17 m.: 85 mm. Pulsfrequenz 219.
22 m.: 87 mm. Pulsfrequenz fast unverändert.
28 m.: 86 mm. Pulsfrequenz fast unverändert. Injection von 3 ccm des Extractes: der Druck sinkt im Laufe von etwa 17 Secunden von 92 bis auf 36 mm, und die Herzfrequenz verringert sich bis zu 129 in der Minute und wird ein wenig unregelmässig.

11 h. 29 m.: 73 mm. Pulsfrequenz 132.
32 m.: 55 mm. Puls etwas unregelmässig, Frequenz 150, während der nächstfolgenden 3 Minuten treten dann und wann Perioden etwas verlängerter Diastole ein.

11 h. 34 m.: 81 mm.
35 m.: 70 mm. Pulsfrequenz 162.
40 m.: 67 mm. Pulsfrequenz 201. Injection von 4 ccm des Extractes: der Druck sinkt zuerst im Laufe von 8 Secunden von 68 bis auf 22 mm herunter, während sich die Pulsfrequenz gleichzeitig verringert, dann aber steigert sich der Druck im Laufe von 15 Secunden vom ebengenannten Minimum wieder bis auf 149 mm, der Puls wird unregelmässig mit grossen Schwankungen und Krämpfe stellen sich ein.

11 h. 41 m.: 125 mm. Pulsfrequenz 87.

11 h. 45 m.: 92 mm. Puls unregelmässig, Frequenz 120; er wird später schwächer, und der Druck verringert sich allmählig; die Herzthätigkeit hört schliesslich auf, jedoch erst nach dem Aufhören der Respiration.

Bei intravenöser Application einer grossen Dose, etwa 0,025 pro Kilo Körpergewicht, verringert sich hier, wie bei den Katzen, der Blutdruck sofort höchst bedeutend, steigt dann allmählig wieder, so dass er nach etwa einer halben Stunde zur ursprünglichen Höhe oder darüber hinaus gekommen ist. Eine zweite grosse Dose verringert ihn abermals, obwohl nicht in so hohem Grade wie bei der ersten Injection; darauf tritt wieder eine Steigung ein, jedoch nicht bis zur ursprünglichen Höhe, und schliesslich nochmals eine Senkung. Eine dritte grosse Dose senkt den Druck ebenfalls (wiewohl nicht so sehr wie die vorigen), jedoch nur auf eine sehr kurze Zeit, worauf er im Gegentheil bedeutend steigt und zwar zu einer Höhe, welche die des ursprünglichen Druckes erheblich übertrifft.

Diese Steigerung kann vielleicht darauf beruhen, dass das Gift jetzt einen Theil der Blutkörperchen aufgelöst und thrombosirend gewirkt hat, oder dass sich dabei ein Körper gebildet hat, der die Vasomotoren reizt. Die Krämpfe, die hier auftraten, stellten sich erst nach dem Beginn des Ansteigens ein.

Versuch 114. *Kaninchen,* Gewicht 2500 g.

23. I. 1897. Tracheotomie. Eine Injectionscanüle wird in die Vena jugularis dextra eingeführt. Die Arteria carotis sin. wird mit dem Kymographion in Verbindung gebracht. 1 mg Curarin intravenös. Künstliche Athmung.

10 h. 30 m.: 122 mm (grosse Schwankungen), Pulsfrequenz 78 in der Minute. Injection von 5 ccm Kochsalzcrotonextract mit etwa 0,028 g Crotin pro Kilo Körpergewicht in die Vena jugularis dextra. Der Druck sinkt im Laufe von 30 Secunden von 152 bis auf 18 mm, die Herzthätigkeit hört auf, das Herz bleibt in Diastole stehen.

Versuch 115. *Kaninchen,* Gewicht 1300 g.

15. I. 1897. Tracheotomie. In die Vena jugularis sin. wird eine Injectionscanüle eingeführt; die Arteria carotis sin. wird mit dem Kymographion in Verbindung gesetzt. Intravenöse Injection von 0,5 mg von Böhm's Curarin. Künstliche Athmung mit Hülfe eines Miescher'schen Athemschiebers, der durch einen Wassermotor in Bewegung gesetzt wird, welcher auch das Papier im Kymographion treibt.

11 h. 11 m.: 120 mm (grosse Schwankungen). 1 ccm eines verdünnten Kochsalzcrotonextractes wird intravenös eingespritzt: nach einigen Secunden sinkt der Druck von 138 bis auf 74 mm herunter, worauf er wieder steigt.

11 h. 15 m.: 110 mm. Injection von 1 ccm des verdünnten Extractes: der Druck fängt nach einigen Secunden an, sich zu verringern, und der Durchschnittsdruck ist

11 h. 16 m.: 70 mm. Jetzt wird schnell und kräftig ein Strom Luft gegen den Bauch des Thieres geblasen: nach einigen Secunden steigt der Druck dabei von 50 bis auf 162 mm, verringert sich dann aber wieder.

11 h. 18 m.: 107 mm. Injection von 0,5 ccm derselben Giftlösung: der Druck verringert sich von 116 bis auf 76 mm, worauf er wieder ansteigt.

11 h. 20 m.: 77 mm. Beim Blasen gegen die Haut des Bauches vermehrt sich der Druck von Neuem, und zwar um etwa 15 mm.

11 h. 24 m.: 122 mm. Injection von 1 ccm von einem nicht verdünnten Extract: der Druck sinkt von 130 bis auf 60 mm herunter, worauf er dann wieder etwas steigt.

11 h. 25 m.: 72 mm.

28 m.: 62 mm. Die Respiration wird 15 Secunden lang unterbrochen, worauf der Druck von 44 bis auf 104 mm (bezw. der Durchschnittsdruck von 58 bis auf 91 mm) steigt.

11 h. 29 m.: 69 mm. Die Bauchaorta wird einige Secunden lang comprimirt,

wobei der Druck von 50 bis auf 120 mm steigt (der Durchschnittsdruck von 69 bis auf 109 mm); er sinkt aber dann während der folgenden Minute wieder bis zu 67 mm herunter.

11 h. 32 m.: 64 mm. Die Respiration wird 20 Secunden lang unterbrochen: der Druck steigt von 40 bis auf 104 (der Durchschnittsdruck von 56 bis auf 87) mm.

11 h. 34 m.: 68 mm.

38 m.: 75 mm. Im Laufe der nächstfolgenden 5 Minuten steigert sich der Druck einige Male ziemlich plötzlich, ungefähr um je 20 mm, und nach jeder Steigerung verringert er sich wieder ein wenig, jedoch nicht so schnell, wie er gestiegen war. Das Blut in der Manometerröhre ist lackfarbig.

11 h. 42 m.: 126 mm. Injection von 1,5 ccm von dem nicht verdünnten Extracte: der Druck sinkt von 132 bis auf 70 mm, steigt bald wieder ein wenig, hält sich dann während der nächstfolgenden 4 Minuten ungefähr um 94 mm herum, worauf er von Neuem anfängt, ruckweise etwas zu steigen, um nach jeder Steigung allmählig wieder zu sinken.

11 h. 58 m.: 125 mm.

59 m.: 129 mm. Injection von 2 ccm von dem nicht verdünnten Extracte: der Druck sinkt nicht, im Gegentheil steigt er ein wenig. Das Blut etwas dunkel, venös. Der Versuch wird abgebrochen.

Der Versuch zeigt, dass bei einem curarisirten Kaninchen eine sehr kleine intravenöse Dose (etwa 0,004 g pro Kilo Körpergewicht) den Blutdruck schnell und zwar sehr bedeutend zu erniedrigen vermag; er steigt aber bald wieder. Bei wiederholter Injection sinkt er wie vorhin, jedoch nicht so viel wie bei der ersten Injection; die Vasomotoren sind noch gut reizbar. Bei erneuerter Injection von einer Dose, die mehr als noch einmal so gross als jede der ersten zwei Dosen ist, sinkt der Druck abermals stark. Die Vasomotoren sind um diese Zeit, nachdem das Thier im Ganzen etwa 0,02 g pro Kilo Körpergewicht bekommen hat, noch reizbar. Die Herzthätigkeit vielleicht etwas abgeschwächt. Die Steigerungen, die sich während des späteren Theiles des Versuches wiederholt ruckweise einstellten, beruhten möglicherweise auf einer partiellen Auflösung von Blutkörperchen. Dies gilt vielleicht auch von der unbedeutenden Steigerung, die nach der letzten Injection eintrat.

Versuch 116. *Kaninchen,* Gewicht 3100 g.

5. I. 1897. Tracheotomie. In die Arteria carotis sin. wird eine Glascanüle eingeführt, die mittelst eines Kautschukschlauches mit dem Kymographion in Verbindung gesetzt wird.

9 h. 52 m.: 122 mm. Pulsfrequenz 288 in der Minute.

54 m.: 118 mm.

55 m.: 120 mm. Injection von 10 ccm Kochsalzcrotonextract subcutan. Um 9 h. 57 m. ist diese beendigt; während derselben wird das Thier unruhig und die Respiration unregelmässig mit grossen Schwankungen.

9 h. 56 m.: 118 mm. Puls unverändert.

57 m.: 117 mm.

58 m.: 115 mm.

59 m.: 110 mm. Puls fortwährend unverändert.

10 h. — m. Der Druck sinkt im Laufe der folgenden 8 Minuten vom Maximum 112 bis zum Minimum 90 mm herunter.

10 h. 8 m. Der Druck sinkt während der folgenden 7 Minuten vom Maximum 100 bis zum Minimum 66 mm. Der Puls ist immer noch fast unverändert.

10 h. 15 m.: 90 mm.

19 m.: 91 mm.

19 m. 40 s.: 79 mm. (Das Minimum beträgt 66 mm.)

27 m.: 93 mm.

30 m.: 96 mm.

32 m.: 96 mm. Injection von 5 ccm des Extractes.

33 m.: 91 mm.

10 h. 34 m.: 90 mm. (Das Minimum beträgt 72 mm.)
35 m.: 84 mm.
37 m.: 83 mm.
40 m.: 82 mm.
46 m.: 84 mm.
52 m.: 84 mm. (Das Minimum beträgt 72 mm.)
11 h. 15 m.: 89 mm. (Minimum 76 mm.)
30 m.: 87 mm. (Minimum 70 mm.)
55 m.: 88 mm. (Minimum 74 mm.)
12 h. 7 m.: 88 mm. (Minimum 78 mm, Maximum 98 mm.) Die Respiration wird 10 Secunden lang unterbrochen, wobei der Druck von 84 bis auf 106 mm steigt. Keine Krämpfe.

12 h. 9 m.: 79 m. Der Puls ist fortwährend fast unverändert, die Frequenz ist jetzt 250 in der Minute. Der Versuch wird abgebrochen.

Etwa 5 Minuten nach einer subcutanen Application einer grossen Dose (etwa 0,04 g pro Kilo Körpergewicht) fängt der Druck an, deutlich zu sinken. Er fällt dann im Laufe von 15 Minuten zu einem Minimum, das etwa die Hälfte des ursprünglichen Durchschnittsdruckes beträgt, worauf er mit einigen Schwankungen wieder langsam etwas steigt, jedoch nicht bis zur ursprünglichen Höhe. Nach erneuerter Injection einer die Hälfte der vorigen betragenden Dose verringert sich der Druck abermals, jedoch nur sehr wenig, worauf er wieder etwas steigt, aber nicht bis zu der gleichen Höhe wie vor der Injection. Die Vasomotoren noch nach 2 Stunden reizbar, obwohl deren Reizbarkeit vielleicht etwas verringert ist. Puls kaum verändert.

Bei intravenöser oder subcutaner Application des Crotins, sei es in kleinen, sei es in grossen Dosen, sinkt also der Blutdruck stets mehr oder weniger bedeutend. Er steigt dann wieder, aber nach grossen Dosen im Allgemeinen nicht bis zur ursprünglichen normalen Höhe. Wenn eine etwas grössere Menge von dem Gifte auf einmal in das Blut hineinkommt, übt es eine sehr deutliche Wirkung auf das Herz aus, indem es dessen Diastole erheblich verlängert und dasselbe geradezu bis zum Stillstehen (in Diastole) bringen kann.

Die Ursache des Blutdrucksinkens lässt sich zur Zeit nicht mit Sicherheit angeben. Dass in den wenigen Fällen, in denen eine grössere Giftmenge mit einem Male in das Blut eingespritzt wird, das Sinken des Blutdruckes wenigstens bis zu einem gewissen Grade von der Wirkung des Giftes auf das Herz abhängt, dürfte keinem Zweifel unterliegen. Die Vasomotoren scheinen nicht eher gelähmt zu werden, als bis eine so grosse Menge von dem Gifte (intravenös) eingeführt worden ist, dass man annehmen kann, dass auch andere Theile des centralen Nervensystems als das vasomotorische Centrum gelähmt sind. Möglicherweise ist aber die Reizbarkeit dieses Centrums schon früher herabgesetzt worden.

Das oben Gesagte bezieht sich natürlich nur auf die Thierarten, an denen ich die Blutdruckversuche gemacht habe. An Schweinen z. B. habe ich bisher noch keine Gelegenheit gehabt, einen derartigen Versuch zu machen. Ich vermuthe indessen, dass auch bei diesen Thieren der Blutdruck durch das Crotin verringert wird. Dass das Gift, falls es in genügender Menge in das Blut hineinkommt, auch bei ihnen auf das Herz einwirkt, geht aus Versuch 96 hervor.

Betreffs der frappanten Wirkung grosser Crotindosen auf das Herz der Katzen und Kaninchen ist es wahrscheinlich, dass auch bei

diesen eine Einwirkung auf die Muskulatur des Herzens stattfindet. Dass auf alle Fälle die erhebliche Minderung der Frequenz, die bei intravenöser Vergiftung mittelst einer grossen Dose Crotin eintritt, nicht auf irgend einer reizenden Einwirkung auf den Vagus beruhen kann, zeigt der Versuch 115, wo sich die gleiche Erscheinung bei einem curarisirten Thiere einstellt.

Zum Vergleich sei hier an die pathologisch-anatomische Veränderung der Herzmuskulatur bei Abrinvergiftung erinnert, die von Werhofsky besprochen wird, und von der im Eingange der Arbeit die Rede gewesen ist.

5. Wirkung auf die Respiration.

Bereits im Vorhergehenden habe ich meine Ansicht dahin ausgesprochen, dass das Crotin durch *directe* Einwirkung auf das Blut dasselbe venös macht und auf diese Weise die Dyspnöe hervorruft, die ich an den meisten letal vergifteten Warmblütern und Fischen beobachtet habe. Eine andere Einwirkung des Giftes, die wohl schliesslich mit zur Vermehrung der Dyspnöe beitragen dürfte, ist eine gewisse Schwäche der Herzthätigkeit, die nach Ausweis der angeführten Versuche (siehe z. B. Versuch 90) früher oder später sich einstellen kann.

Bei allen letal vergifteten Thieren wird indessen die Respiration nach und nach immer oberflächlicher, und die Dyspnöe geht schliesslich in völlige Respirationslähmung über, während das Herz wenigstens in der Mehrzahl der Fälle noch leidlich gut arbeitet, wenn auch etwas schwächer als normalerweise. Respirationslähmung dürfte daher bei Crotinvergiftung in den meisten Fällen die Todesursache sein. Wir haben indessen gesehen, dass die Herzthätigkeit plötzlich aufhören kann, wenn eine grössere Menge von dem Gifte mit einem Male in das Blut hineinkommt, und es ist wahrscheinlich, dass die in den Versuchen 87, 98 und 110 erwähnten, letal vergifteten Thiere an Herzlähmung gestorben sind.

6. Wirkung auf spontane Bewegungen und Empfindungen.

Die vorhin besprochenen Depressionssymptome, Stumpfheit und Abneigung gegen spontane Bewegungen, die bei Warmblütern noch deutlicher als bei Fröschen hervortreten, sprechen entschieden für eine deprimirende Einwirkung auf das Gehirn, und auch die völlige Unfähigkeit, spontane Bewegungen auszuführen, die schliesslich (bei letal vergifteten Thieren) sich einstellt, hängt ganz gewiss von einer lähmenden Einwirkung auf das centrale Nervensystem ab. Dass sie nicht auf Lähmung von Nerven oder Muskeln beruhen kann, geht ja schon daraus hervor, dass zu dieser Zeit noch Krämpfe auftreten können. Diese allgemeinen Krämpfe, die zweifellos in Folge der Reizung des Krampfcentrums durch das stark venöse Blut entstehen, zeigen übrigens, dass die vorhin erwähnte Respirationslähmung nicht auf einer Lähmung der Respirationsmuskeln beruhen kann.

Es muss also die Frage aufgeworfen werden, wie der Depressionszustand und die schliessliche Lähmung entstehen; ob das durch *directe*

Einwirkung des Giftes auf das centrale Nervensystem geschieht, oder dadurch, dass das Blut zum Functioniren so untauglich geworden, dass es dem centralen Nervensystem die nöthige Menge Sauerstoff nicht zuzuführen vermag, oder endlich, ob der Blutdruck so sehr herabgesetzt ist, dass dieser Umstand zur Erklärung der in Rede stehenden Symptome ausreicht. Bei der Crotinvergiftung hat man wahrscheinlich mit allen diesen drei Factoren zu rechnen.

Bei Fröschen haben wir eine direct lähmende Einwirkung des Giftes auf das centrale Nervensystem oder jedenfalls auf das Gehirn. Es ist daher wohl höchst wahrscheinlich, dass eine ähnliche directe Einwirkung auch bei warmblütigen Thieren stattfindet, obgleich sich dieser Schluss nicht mit völliger Sicherheit ziehen lässt.

Wir wissen ferner, dass das Blut der letal vergifteten Thiere nach und nach venös wird, und dass die Blutkörperchen, wenigstens bei Kaninchen, schliesslich theilweise zerstört werden und wohl mithin nicht im Stande sind, normal zu functioniren. Da ausserdem das Crotin den Blutdruck herabzusetzen vermag, kann auch dieser Umstand aller Wahrscheinlichkeit nach zur Erzeugung der bei Crotinvergiftungen stets auftretenden Depressionssymptome beitragen. Welcher oder welche von den erwähnten drei Factoren es sind, denen die fraglichen Symptome in erster Linie ihr Dasein verdanken, lässt sich gegenwärtig nicht entscheiden.

Auf den Tast- und Schmerzsinn hat das Crotin keine deutliche Einwirkung. Ich habe mich davon überzeugt, dass auch in dem eben besprochenen Zustande der Stumpfheit und Schläfrigkeit sowohl Reflexe als auch Wahrnehmungen durch den Schmerzsinn vorhanden sind, wenngleich möglicherweise etwas gemindert.

7. Wirkung auf die Körpertemperatur.

Wir haben bereits im Vorhergehenden (Versuch 91) gesehen, dass das Crotin bei Kaninchen die Temperatur herabzusetzen vermag. Wir werden jetzt diese Wirkung etwas näher ins Auge fassen. Versuch 117 ist in Strassburg, Versuch 118 in Upsala ausgeführt worden.

Versuch 117. *Kaninchen,* Gewicht 1400 g.

12. VIII. 1896. 10 h. 45 m. Subcutan 10 ccm Wassercrotonextract, 0,01 g Crotin in 1 ccm. Vor der Vergiftung ist die Temperatur im Rectum 39,5° C. Das Thermometer bleibt während der Injectionen und der nächsten halben Stunde im Rectum liegen, um das Beobachten etwa schnell eintretender Temperaturveränderungen zu ermöglichen.

10 h. 47 m. Temperatur 39,1°.
50 m. „ 38,8°.
55 m. „ 38,6°.
11 h. — m. „ 38,4°.
5 m. „ 38,3°.
10 m. „ 38,25°.
15 m. „ 38,15°. Das Thier weigert sich, angebotene Nahrung zu verzehren, es kann ziemlich gut laufen, sitzt aber am liebsten ganz still.
11 h. 30 m. Temperatur 38,15°.
45 m. „ 38,9°.
12 h. — m. „ 38,1°.
30 m. „ 38,18°.
2 h. 30 m. „ 38,35°.

4 h. 30 m. Temperatur 38,8°.

8 h. — m. Temperatur 39,5°. Das Thier liegt noch am liebsten still, frisst nichts, und auch sonst ist keine Veränderung zu sehen.

13. VIII. 8 h. 30 m. Temperatur 39,2°. Seit gestern keine Veränderung.

1 h. 45 m. Temperatur 39,6°. Hat Inspirationsdyspnöe.

7 h. 40 m. Temperatur 39,4°. Der Harn enthält eine reichliche Menge gerinnbares Eiweiss; auf Schweine- oder Kaninchenblut übt er keine Crotinwirkung aus.

14. VIII. 10 h. Temperatur 39,4°.

4 h. Temperatur 38,4°. Das Thier ist sehr schwach, richtet sich nur mit Schwierigkeit auf, wenn es auf die Seite gelegt wird, versucht niemals zu laufen, hat fortwährend Dyspnöe, die durch künstliche Athmung nicht vermindert wird.

7 h. Das Thier ist gestorben.

Letale Dosis pro Kilo Körpergewicht: 0,07 g.

Application: subcutan.

Lebensdauer: 56 Stunden.

Bei der Section, die sofort gemacht wird, findet man den Magen contrahirt, mit grossen Falten an der inneren Seite; in dessen Schleimhaut einige Geschwüre. Ein Theil der Dünndärme ist etwas rothbraun gefärbt, und die Gefässe der Därme sind injicirt. Die Nieren und besonders die Leber sind blutreich. Das Blut ist sehr dunkel und dickflüssig.

Versuch 118. *Kaninchen*, Gewicht 1500 g.

21. XI. 1896. 12 h. 35 m. Temperatur im Rectum 39,1° C.; subcutan 5 ccm eines Crotonextractes, das in 1 ccm 0,016 g Crotin enthält.

12 h. 40 m. Temperatur 38,8°. Etwas Harn geht ab.
45 m. „ 38,7°. Die Ohren stark geröthet.
50 m. „ 38,2°.
55 m. „ 38,1°.
1 h. — m. „ 37,6°.
5 m. „ 37,5°.
15 m. „ 37,5°.
30 m. „ 37,35°.
2 h. — m. „ 37,3°. Die Ohren wieder blass geworden; das Thier fühlt sich kalt an, ist noch nicht deutlich krank.

3 h. Temperatur 37,0°.

5 h. Temperatur 38,5°. Das Thier friert, fühlt sich kalt an, frisst nicht, kann noch ziemlich gut laufen, zieht sich in eine Ecke zurück und bleibt da liegen.

7 h. 30 m. Temperatur 38,2°. Keine Veränderung.

22. XI. 11 h. Temperatur 37,9°; das Thier liegt still und stumpf, hat geringe Dyspnöe; hat nach der Vergiftung nichts gefressen; kann noch laufen, aber schlecht; das Thier zittert etwas am Kopfe, besonders wenn es beunruhigt wird. Die Ohren nicht geröthet.

1 h. 30 m. Das Thier wird etwas unruhig, versucht umherzulaufen, fällt aber leicht um, kann schliesslich kaum die Beine benutzen, besonders die hinteren, welche offenbar sehr schwach sind. Das Thier hat schwere Dyspnöe, fällt schliesslich auf die eine Seite und bleibt dann liegen, kann sich nicht aufrichten; die Pfoten zittern etwas; das Thier schreit einmal leise auf; die Temperatur ist 36,5°.

1 h. 55 m. Athmung sehr schwach; gelinde Krämpfe in den Muskeln des Rumpfes und der Extremitäten; Temperatur 35,9°.

2 h. Das Thier stirbt unter gelinden allgemeinen Krämpfen an Respirationslähmung.

Schon eine Viertelstunde nach dem Tode des Thieres beginnt der Leib etwas steif zu werden, und 1/2 Stunde nach dem Tode ist deutliche Starre eingetreten.

Letale Dosis pro Kilo Körpergewicht: 0,05 g.

Application: subcutan.

Lebensdauer: 25 1/2 Stunden.

Versuch 119. *Schweinchen*, Gewicht 8000 g.

12. VIII. 1896. In eine Fussvene werden 37 ccm eines Kochsalzcrotonextractes eingespritzt, 0,012 g Crotin in 1 ccm. Vor der Vergiftung ist die Temperatur im Rectum 39,7° C. Die Injection beginnt um 11 h. 40 m. Vorm. und dauert 5 Minuten.

11 h. 45 m. Temperatur 39,4°. Das Thier wird losgebunden, es kann stehen und gehen, ist aber sehr unsicher; es legt sich bald. Dabei reichliche Speichelabsonderung und Kaubewegungen.

11 h. 50 m. Temperatur 39,0°. Das Thier erbricht und schwitzt.
55 m. „ 38,6°.
12 h. 5 m. „ 38,0°.
20 m. „ 37,8°.
35 m. „ 37,5°.
1 h. 5 m. „ 37,4°.
35 m. „ 37,45°. Während der ganzen Zeit, sowohl während der Injectionen als nachher, sind ab und zu normale Excremente abgegangen. Das Thier scheint jetzt etwas weniger krank zu sein als unmittelbar nach der Vergiftung, verzehrt aber noch nicht die ihm dargebotene Nahrung. Der Harn enthält eine reichliche Menge gerinnbares Eiweiss, übt aber keine Crotinwirkung auf Schweine- oder Kaninchenblut aus.

2 h. 5 m. Temperatur 37,5°.
5 h. — m. „ 37,7°.
7 h. 30 m. „ 38,5°. Frisst ein wenig, ist durstig.
13. VIII. 10 h. Temperatur 39,4°.
4 h. Temperatur 39,5°. Das Thier hat diesen Tag etwas gefressen und ist jetzt recht munter.
7 h. Temperatur 39,5°. Das Thier scheint sich vollständig erholt zu haben.
14. VIII. Vormittags Temperatur 39,8°. Das Thier scheint noch munter zu sein. Der Harn ist jetzt fast ganz eiweissfrei.
Nachmittags Temperatur 39,4°.
15. VIII. Das Thier noch gesund und die Temperatur normal.
Verwandte Dosis pro Kilo Körpergewicht: 0,055 g.
Application: intravenös.

Die angeführten Versuche (118—119) lehren, dass das Crotin sowohl bei subcutaner als auch bei intravenöser Application die Temperatur herabzusetzen vermag, und zwar in ganz erheblichem Grade. Bei subcutaner Application von etwa 0,05 g Crotin oder weniger an Kaninchen fängt die Temperatur fast sofort an zu fallen; im Laufe einer Stunde, ehe die Thiere noch erkrankt sind, kann sie 1,5° bis fast 2° C. fallen. Nach 1½ bis 2 Stunden fängt sie wieder an zu steigen, obwohl sehr langsam, und etwa 7 bis 9 Stunden nach der Vergiftung hat sie in der Regel ihre ursprüngliche normale Höhe wieder erreicht. Auch bei Verwendung kleiner, nicht tödtender Dosen stellen sich die gleichen Erscheinungen ein, obwohl die Senkung dabei nicht ganz so stark ist wie bei grossen Dosen.

Bei Schweinen wird die Temperatur in derselben Weise beeinflusst, und zwar sowohl bei subcutaner als auch bei intravenöser Injection, gleichviel ob tödtende oder nicht tödtende Dosen zur Verwendung kommen. Im Versuch 119 z. B., wo eine intravenöse Dose von 0,05 g pro Kilo Körpergewicht verwendet wurde, fiel die Temperatur in etwas mehr als 1½ Stunden nicht weniger als 2,3° C. Die benutzte Dose war nicht tödtend, indessen war in diesem Falle das Thier schon von Anfang an krank. Es ist übrigens bemerkenswerth, dass die Schweine merkbar, wiewohl nur unbedeutend, munterer werden, sobald die Temperatur aufgehört hat zu fallen.

Um entscheiden zu können, auf welche Weise das Gift die genannte Temperatursenkung bewirkt, sind weitere Untersuchungen erforderlich. Es ist wohl möglich, dass die Hautgefässe infolge der Einwirkung des Giftes sich bedeutend erweitern und dass sich infolge dessen der Verbrauch an Wärme erheblich steigert. Das im Ver-

such 118 erwähnte Symptom seitens der Ohren spricht wenigstens nicht dagegen.

Nachdem die Temperatur ihre normale Höhe wieder erreicht hat, kommt es vor, z. B. bei Schweinen, dass sie dann noch mehr steigen kann. Dies hängt wahrscheinlich mit der localen Entzündung zusammen, die das Gift bei subcutaner Anbringung stets hervorruft, falls das Thier lange genug am Leben bleibt.

8. Wirkung auf Secretionen.

Aus mehreren der vorhin angeführten Versuche an lebenden Thieren ergiebt sich, dass bei der Crotinvergiftung zuweilen eine gesteigerte Absonderung aus gewissen Drüsen, nämlich an den Thränen- und Speicheldrüsen, eintreten kann. Es ist möglich, dass das Gift durch diese Drüsen zum Theil eliminirt wird und sie dabei zu abnorm starker Absonderung reizt. Darüber dürften jedoch erst fortgesetzte Untersuchungen Aufschluss geben können.

9. Die localen Wirkungen des Crotins.

Die Wirkungen, die das Crotin bei subcutaner Application an der Applicationsstelle hervorruft, sind bereits oben besprochen worden. Zu dem dort Gesagten möchte ich hier nur noch nachträglich hinzufügen, dass die angegriffene Stelle bei „Selbstfärbung“ mit Indigocarmin (siehe weiter unten) nicht gefärbt wird und also regelmässiger Circulation entbehren dürfte, was wohl auch die Thatsache erklärt, dass sich Nekrose hier einstellen kann auch bei Verwendung eines von Crotonolsäure völlig freien Extractes.

Auf die Bindehaut des Auges übt das Crotin ebenfalls eine locale, reizende Einwirkung aus, wie der folgende Versuch zeigt.

Versuch 120. Von einem völlig neutralen Wassercrotonextract werden einige Tropfen in das eine Auge eines Kaninchens eingeträufelt: schon nach 1 bis 2 Minuten giebt das Thier Schmerz zu erkennen, es streicht mit dem Fusse über das Auge und schliesst oft krampfhaft die Augenlider. Die Bindehaut ist geröthet, ihre Gefässe injicirt. Nach 10 Minuten hat sich die Entzündung etwas vermehrt: $2^1/_2$ Stunden später hat sie ein wenig abgenommen.

Bei anderen ähnlichen Versuchen sowohl an Kaninchen als auch an Schweinen und Katzen stellen sich stets derartige Symptome ein: Injection der Gefässe der Bindehaut gewöhnlich mit einer mehr oder weniger deutlich gesteigerten Absonderung von Eiter oder Schleim und zuweilen mit gesteigerter Absonderung von Thränenflüssigkeit verbunden. Mitunter werden auch die Gefässe der Iris merkbar injicirt. Diese localen Symptome sind jedoch ziemlich schnell vorübergehend: bereits nach einigen Stunden kann die Injection der Gefässe wieder verschwunden sein.

Wie das Crotin auf einen isolirten Theil eines Säugethiermuskels einwirken kann, geht aus folgendem Versuche hervor.

Versuch 121. Aus dem Musculus glutaeus maximus eines soeben geschlachteten Schweines werden zwei Stücke von der gleichen Grösse und der gleichen Gestalt herausgeschnitten, diese werden dann sofort in physiologische Kochsalzlösung gelegt und mittelst eines schwachen faradischen Stromes auf ihre Reizbarkeit hin geprüft; die zur Erzeugung deutlich wahrnehmbarer Contractionen nöthige minimale Stromstärke ist bei beiden Stücken genau dieselbe. Das eine Stück

wird nun in ein Kochsalzcrotonextract aus Crotonsamen gelegt, während das andere in der physiologischen Kochsalzlösung liegen bleibt. — Nach 2 Stunden ist das in der Crotinlösung liegende Muskelstück stark contrahirt und etwas steif, und die Reizbarkeit desselben hat sich deutlich gemindert, die des anderen dagegen nur höchst unbedeutend. Nach noch 2 Stunden besitzt der mit Crotin vergiftete Muskel nur noch eine sehr geringe Reizbarkeit; die Reizbarkeit des in der physiologischen Kochsalzlösung liegenden Muskelstücks hat sich zwar auch verringert, jedoch bei weitem nicht in so hohem Grade wie die des mit Crotin vergifteten Stücks, und nach noch einer Stunde reagirt letzteres gar nicht auf den stärksten Strom, der sich mit dem Apparate herstellen lässt, während ersteres bei dieser Stromstärke noch deutlich reagirt.

10. Pathologisch-anatomische Veränderungen.

Ob und inwieweit das Crotin bei den damit vergifteten Thieren mikroskopische Veränderungen bewirkt, darüber habe ich bis jetzt noch keine Untersuchungen gemacht. Die makroskopisch wahrnehmbaren Veränderungen sind im Vorhergehenden an geeigneten Stellen erörtert worden. Abgesehen von den localen, durch das Gift bewirkten Veränderungen, waren oft genug auch bei letal vergifteten Thieren keine deutlichen makroskopischen Veränderungen zu finden (siehe z. B. Vers. 101 und 104), und im Allgemeinen sind diese bei Crotinvergiftung nicht erheblich; es kommen fast nur Hyperämie und Blutaustritte in Betracht. Die Leber ist wenigstens bei Kaninchen fast immer hyperämisch, häufig auch die Nieren und der Darmcanal. Ecchymosen treten am öftesten im Magen und in den Därmen in oder unter der Schleimhaut, häufig auch unter dem Pericardium oder dem Endocardium sowie in den Lungen auf. Die Blutungen in der Magenschleimhaut gehen oft in Ulcerationen über. Besonders auffällig sind die scharf begrenzten und oft kreisrunden Blutungen, die in der Schleimhaut des Kaninchenmagens auftreten können und die, falls das Thier lange genug am Leben bleibt, in typische Ulcera rotunda mit abschüssigen, scharf begrenzten Rändern übergehen. Bei einer nach Silbermann's[1]) Methode gemachten „Selbstfärbung" mit Indigocarmin waren diese Blutungen bezw. Geschwüre von einer schmalen, helleren, ungefärbten Zone umgeben, was wohl darauf beruht, dass dieser Zone kein Blut zugeführt worden war; dies spricht für die Annahme, dass diese Blutungen bezw. Geschwüre infolge der vermuthlich auf Thrombosenbildung beruhenden Verstopfung eines Gefässes entstanden sind. Nicht immer jedoch sind dergleichen Veränderungen in der Magenschleimhaut der vergifteten Kaninchen vorhanden. Bisweilen erblickt man an derselben kaum irgend eine andere makroskopische Veränderung als Defecte der Schleimhaut in der Cardialhälfte des Magens, was ich auch in einer Anzahl von Fällen, in denen die Section unmittelbar nach dem Tode des Thieres vorgenommen wurde, beobachtet habe. Diese Thatsache deutet darauf hin, dass im Leben die Circulation langsam oder schlecht gewesen. Bei „Selbstfärbung" mit Indigocarmin färbt

---

[1]) Silbermann, Ueber das Auftreten multipler intravitaler Blutgerinnungen. Virchow's Archiv Bd. 117 (1889), p. 288. Die gegen diese Methode mit Recht erhobenen Einwände sind mir keineswegs unbekannt. Vergl. das Citat auf S. 108.

sich auch die Schleimhaut der Cardialhälfte bedeutend weniger als die der Pylorushälfte.

Eine andere Veränderung, die man nur bei Kaninchen und zwar namentlich nach intravenöser Application des Giftes oft findet, ist blutig gefärbte Flüssigkeit in der Bauchhöhle, mitunter auch im Herzbeutel und im Pleuralraum. Diese Flüssigkeit enthält gewöhnlich sowohl Hämoglobin als Methämoglobin. Offenbar hängt diese Veränderung, die ich nie bei irgend einem anderen von den vergifteten Thieren als Kaninchen gefunden habe, von der Fähigkeit des Crotins, die rothen Blutkörperchen des Kaninchens aufzulösen, ab.

Im Darmcanal der vergifteten Kaninchen scheinen übrigens, nach den von mir mit Hülfe von Silbermann's Färbungsmethode gewonnenen Ergebnissen zu urtheilen, Thrombosen jedenfalls nicht in grosser Menge zu entstehen. Dagegen habe ich bei der eben genannten Selbstfärbung gefunden, dass gewisse Theile der Leber und der Lungen marmorirt waren, was darauf beruhen könnte, dass in diesen Organen eine Anzahl Gefässe thrombosirt werden. (Näheres darüber bei Silbermann a. a. O.) Die Papillen der Nieren waren ebenfalls ungefärbt.

Im Gehirn habe ich keine makroskopischen Veränderungen gefunden.

Bemerkenswerth ist es auch, dass nach dem Tode Leichenstarrheit immer früher als normalerweise eintritt; schon nach einer halben Stunde war sie ganz deutlich.

V. Ergebnisse.

Das Crotin ist ein Gemisch zweier Eiweisssubstanzen, eines Globulins und eines Albumins. Es ist mit dem — ebenfalls aus dem Kobert'schen Institute hervorgegangenen — Ricin nicht identisch, gehört aber mit diesem und dem Abrin in eine pharmakologische Gruppe, welche man Gruppe des Ricins nennen kann. Das Crotin ist ein Protoplasmagift; jedoch erstreckt sich seine Wirkung nicht auf alle Arten von Protoplasma. Es wirkt auf gewisse Theile des Centralnervensystems lähmend, namentlich auf das Gehirn. In grossen Dosen schädigt es auch das Herz. Weit interessanter und wichtiger ist seine schon bei recht kleinen Mengen hervortretende Wirkung auf die Stromata der rothen Blutkörperchen, welche dadurch unter Aenderung ihrer Gestalt und ihrer physikalischen Eigenschaften zur Verklebung gebracht werden. Bekanntlich haben Gruber[1]) und H. E. Durham[2]) nachgewiesen, dass ein als Antikörper bezeichneter Stoff des Blutserums von Meerschweinchen, welche gegen Typhus-

---

[1]) Wiener klin. Wochenschr. 1896, Nr. 11 u. 12.

[2]) Procedings of the Royal Society Vol. 59, 1896, jan. Vergl. auch R. Pfeiffer und Kolle, Deutsche med. Wochenschr. 1896, Nr. 12; ferner Pfeiffer und Vagedes, Centralbl. f. Bakt. Bd. 19, 1896, Nr. 11; endlich E. Levy und Hayo Bruns, Berl. klin. Wochenschr. 1897, Nr. 23, p. 491.

bacillen, Cholerabacillen und Colibacterien immunisirt worden sind, bei Zusatz zu mit Typhusbacillen, Cholerabacillen oder Colibacterien versetztem Bouillon die betreffenden Mikroorganismen verklebt und zusammengeballt zu Boden sinken lässt, selbst wenn der Zusatz des Antikörpers resp. des Serums nur ein minimaler war. Die Flüssigkeit selbst, welche vorher durch die Mikroben getrübt war, wird dabei ganz klar. Der Verklebungs- und Zusammenballungsvorgang wird als Agglutination bezeichnet. Diese Mikrobenagglutination hat mit der Verklebung der rothen Blutkörperchen durch Ricin, Abrin und Crotin so auffallende Aehnlichkeit, dass Prof. Kobert mich veranlasst hat, den von mir studirten Vorgang als Blutkörperchenagglutination zu bezeichnen. Weitere Studien des Görbersdorfer Laboratoriums werden darthun, wie weit die thierischen Antikörper auf rothe Blutkörperchen und die genannten drei Pflanzeneiweisse auf Mikroben agglutinirend einwirken. Im hohen Grade auffallend und zunächst noch nicht ganz verständlich ist nun weiter, dass Ricin und Abrin auf die rothen Blutkörperchen der meisten Blutarten agglutinirend einwirken, das Crotin dagegen nur auf die gewissen Blutarten, so dass man mit Hülfe dieses Reagens in der Histologie im Stande ist, zwei Tröpfchen Blut gewisser Thiere, welche sich makroskopisch und chemisch bisher gar nicht unterscheiden liessen, sofort von einander zu unterscheiden. Auch die oft wichtige Unterscheidung von Menschenblut und Rinderblut lässt sich damit leicht ausführen. Dadurch erhält das Crotin für die Histologie und Physiologie, vielleicht sogar für die gerichtliche Medicin eine ungeahnte Bedeutung. Hat doch auch die Bacterienagglutination, welche anfangs von den Praktikern für eine bacteriologische Spielerei gehalten wurde, binnen Kurzem für die praktische Medicin, namentlich in Form der sogen. Widal'schen Reaction[1]), eine ganz unerwartete Wichtigkeit erlangt.

---

[1]) Man vergleiche über dieselbe z. B. die 23 Arbeiten, welche sich im Centralblatt für innere Medicin Jahrg. 18, 1897, Nr. 44, p. 1129—1143 zusammengestellt finden. Siehe auch Joseph Nicolas, De l'action agglutinante du sérum antidiphthérique sur le bacille de Löffler et de son rôle dans les effets préventif et curatif de ce sérum. Archives de Pharmacodynamie, vol. III, fasc. 5—6, 1897.

II.

Zur Frage der Quecksilbervergiftung.

Von

Dr. med. **Bendersky**,

praktischem Arzte in Bendery in Bessarabien.

Mit 1 Figur im Text.

Der der nachstehenden Untersuchung zu Grunde liegende Fall von Quecksilbervergiftung wurde mir von Prof. Kobert noch vor dessen Weggange von Dorpat zur Untersuchung übergeben. Da ich bald darauf Assistent des zoologischen Institutes zu Dorpat wurde, habe ich dort unter regster Unterstützung von Prof. J. v. Kennel die Bearbeitung ausgeführt. Ich freue mich, diese kleine Mittheilung in diesem von Prof. Kobert herausgegebenen Sammelwerke allgemeiner bekannt zu machen, als es durch einen kurzen Vortrag in der Dorpater Naturforschergesellschaft möglich war. Meine Mittheilung soll zugleich die in den von Prof. Kobert herausgegebenen Arbeiten des pharmakologischen Institutes enthaltenen Angaben über Quecksilbervergiftung sowie die Casuistik der Sublimatvergiftung nach gewisser Richtung hin ergänzen.

Die Zahl der in der Literatur bekannt gewordenen Fälle von Vergiftungen mit Sublimat und anderen Quecksilberverbindungen ist zwar in den letzten Jahren sehr gross geworden und mehrere von diesen Fällen sind auf das Genaueste untersucht und beschrieben worden. Wenn ich trotzdem hier einen neuen Vergiftungsfall dieser Art mittheile, so thue ich es, weil das pathologisch-anatomische Bild mancher Organe so abweichend ist von dem Bilde der bis jetzt bekannten Fälle, dass ich mich berechtigt finde, diesen Fall als Unicum den übrigen Fällen gegenüberzustellen und auf ihn etwas näher einzugehen.

Ein junger Mann, 28 a. n., Studirender des Dorpater Veterinär-Instituts, A. R., trank um 10 h. Morgens am 31. X. 1895 einen vollen Theelöffel Sublimat aus, welches er in einem Glase mit Kochsalzlösung aufgelöst hat. Bald darauf stellte sich Uebelkeit und Erbrechen ein. Er bekam etwa nach einer Stunde auf Veranlassung

eines Apothekers etwas Schwefelnatrium als Antidot und wurde, nachdem heftiges Erbrechen eingetreten war, um 12 h. Mittags desselben Tages in die Hospitalklinik gebracht.

Klinische Diagnose: Intoxicatio Hydrargyro bichlorato corrosivo [1]).

Status praesens. Patient von hohem Wuchs, kräftigem Körperbau, mässig genährt; die Hautdecken und Schleimhäute sind äusserst blass, die Extremitäten kalt, etwas cyanotisch. Der Puls ist sehr frequent, kaum fühlbar, die Grenzen der Herzdämpfung sind normal, die Herztöne rein. Die Athmungsorgane bieten nichts Besonderes. Der Athem riecht nicht. Starke Röthung des Pharynx, an den Seiten der Uvula und der Gaumenbögen hellrothe Ulcerationen. Brennen im Pharynx und starke Schmerzen im Unterleib. Heftiges Erbrechen blutiger Massen; die Excremente von normaler Consistenz und normaler Farbe.

Im Verlauf des Tages wurden die Excremente flüssig und sahen grünlich aus. Es stellte sich ein dauernder Stuhldrang ein, verbunden mit heftigen Schmerzen im Unterleib. Abends wurde der Stuhl vollständig blutig, der Puls wurde unfühlbar, die Herztöne kaum hörbar, und um 10 h. 20 m. in der Nacht starb Patient unter Collapserscheinungen.

Die Section der gut conservirten 32 Stunden alten Leiche, die im gerichtlichen Institut der Universität ausgeführt wurde, ergab Folgendes:

„Die Augen sind offen, Conjunctiva blass, Pupillen trübe, gleich- und mittelmässig erweitert. Der Mund ist halb offen, der Lippenrand blassbraun, das Zahnfleisch normal, Schleimhaut blass. Die Schneidezähne, besonders die des Unterkiefers, sind schmutzig, gelbbraun gefärbt, im Allgemeinen sind die Zähne erhalten. Der Thorax ist flach mit deutlich ausgesprochenen Intercostalräumen. Der Unterleib ist eingesunken, an den Bauchdecken der unteren Region befinden sich zwei grünlich verfärbte Flecken (Leichenzersetzung).

Der Anus ist offen und mit flüssigen Excrementen beschmutzt. Die Halsmuskeln sind von dunkler Fleischfarbe. In den Halsvenen befindet sich dunkles, flüssiges Blut, die Arterien sind leer. Die Schilddrüse ist von dunkelrother Farbe, lässt im Innern punktförmige Extravasate erkennen. Die Zunge ist von einem schwärzlichen Belag bedeckt, ihre Schleimhaut ist trocken. Die Rachenschleimhaut ist dunkelblau, ödematös, manche Stellen entbehren ihres epithelialen Ueberzuges (oberflächliche Ulcerationen). Die Schleimhaut des Kehlkopfes, sowie des oberen Theiles der Trachea ist hell kirschroth gefärbt, stellenweise sind an ihr Epitheldesquamationen zu sehen, in der Mucosa diffuse Blutextravasate. Kleine Blutergüsse sind auch am unteren Theile der Trachea bis dicht an die Bifurcationsstelle sichtbar.

---

[1]) M. Gurwitsch, Myofibrosis cordis. Pathologisch-anatomische Untersuchung. Diss. Jurjew 1896 (russisch). In dieser Schrift findet sich das zu anderen Zwecken dort benutzte und verkürzte Sectionsprotokoll, welches von Prof. Ignatowski, der die Section ausführte, stammt. Ich gebe es jedoch dank der Liebenswürdigkeit des Collegen Gurwitsch hier vervollständigt.

Die Lungen fallen gut zusammen, in den Pleurahöhlen keine Flüssigkeit. Die Lungenoberfläche hat vorne eine graurosa Farbe, hinten ist sie dunkelviolett. Im Durchschnitt sind die Lungen an ihren vorderen Theilen dunkelroth, an den hinteren dunkelkirschroth. Von der Durchschnittsfläche fliesst beim Drücken eine kleinblasige blutige Flüssigkeit heraus. Im Allgemeinen enthalten die Lungen eine geringe Luftmenge, in den vorderen Theilen sind sie fast luftleer. Im Pericardium befindet sich eine geringe Menge heller seröser Flüssigkeit. Das Herz ist mittelgross, umgeben von einer geringen Fettmenge. In den Herzhöhlungen befindet sich dunkles, flüssiges Blut. Die Herz- und Gefässklappen bieten keine Veränderung. Die Herzmuskulatur ist trübe, opalescirt etwas, sonst keine Veränderung.

Die Milz ist mittelgross, resistent, die Kapsel glatt, im Durchschnitt dunkelkirschroth. Die Marksubstanz lässt sich leicht herauskratzen, die Balken sind etwas sichtbar. Die Leber ist mittelgross, ihre Kapsel ist glatt. Im Durchschnitte erscheint die Leber bräunlich, mit stellenweise schwach ausgesprochenen, gelblichen kleinen Inseln. In der Gallenblase ist eine geringe Menge bräunlicher Galle vorhanden, die Schleimhaut der Gallenblase ist normal.

Die Nieren sind von einer geringen Fettmenge umgeben, die fibröse Kapsel ist leicht abziehbar. Die Oberfläche der Nieren besitzt eine graurosabläuliche Farbe. Im Durchschnitte erscheint die Rindenschicht graurosaroth mit hellen, den Glomerulis entsprechenden rosarothen Pünktchen. Die Markschicht ist etwas dunkler gefärbt. In der Harnblase befindet sich eine kleine Menge (ein Theelöffel) gelblichen, geruchlosen Urins. Die Harnblasenschleimhaut bietet, mit Ausnahme einer Injection der Blutgefässe, sonst keine Veränderung.

Im mittleren Theile des Oesophagus sind keine Veränderungen sichtbar, wohl aber an dessen unterem Ende, entsprechend der Cardia, wo die Schleimhaut von einem weisslichen Schorf bedeckt ist und sich trocken zeigt. Der Magen enthält nur wenig geruchlose, trübe Flüssigkeit. Seine Schleimhaut, welche sich an einigen Stellen lederartig anfasst, ist geschwellt, höckerig, stellenweise ist das oberflächliche Epithel desquamirt. Die Farbe der Schleimhaut ist braunkirschroth, in ihrer Dicke sind an verschiedenen Stellen Blutextravasate sichtbar. Die Schleimhaut des Duodenum ist hellroth, sonst normal. Die des Dünndarmes ist blass und von dunkelgrauem Schleim bedeckt. An dem unteren Theile des Dünndarmes hat sich in einer Ausdehnung von fast einem halben Meter die Schleimhaut vollständig abgelöst und liegt im Darmlumen in Form von unregelmässigen, dunkelstahlfarbigen Lappen. Auch im Dickdarm befindet sich eine dunkelgraue, schleimig-wässrige Masse. Die Dickdarmschleimhaut zeigt jedoch makroskopisch keine grobe Veränderung.

Das Gehirn zeigt keine Besonderheiten. Sowohl in den Gefässen der Dura, als der Pia, als auch in der Gehirnsubstanz selbst ziemlich grosser Blutreichthum zu constatiren. Am Boden des vierten Ventrikels, entsprechend den Striae acusticae und höher, sind die kleinen Blutgefässe erweitert und an vier Stellen sind punktförmige Hämorrhagien sichtbar.

Ich bekam von Prof. Kobert, welcher der Section beiwohnte, zur Untersuchung folgende Organe: Magen, und zwar ein Stück der kleinen Curvatur, d. h. denjenigen Theil, der makroskopisch am wenigsten verändert zu sein schien, unteres Ileum, Dickdarm, Cöcum, Processus vermiformis, Niere, Leber und Milz. Alle diese Organe waren sofort bei der Section in 4%iger Formalinkochsalzlösung eingelegt und in derselben 48 Stunden liegen gelassen worden. Nachher Entfernung des Formalins durch Auswaschen der Organstücke in physiologischer Kochsalzlösung und weitere Härtung in immer concentrirterem Alkohol. Die meisten Organstücke wurden in toto mittelst Alauncarmin gefärbt. Bei der Untersuchung der Nierenpräparate wurden auch andere Färbungsmittel angewandt, da manche Autoren, wie Neuberger und Leutert[1]), zu dem Resultate kamen, dass bei Alauncarminfärbung „nur die grösseren, stark verkalkten Massen sich durch ihren Glanz von ihrer Umgebung abheben, während die schwächer verkalkten Partien leicht übersehen werden". Um nun auch die möglicherweise vorhandenen Verkalkungen der Nierenepithelien bemerken zu können, färbte ich eine grosse Zahl von Schnitten mittelst Hämatoxylin, Hämatoxylinalaun, Hämateïnalaun und schliesslich des von Leutert empfohlene Hämatoxylinalaun-Jodjodkalium[2]). Alle Organstücke wurden in Paraffin eingebettet.

Wie oben bemerkt wurde, wurde die Section 32 Stunden nach dem Tode ausgeführt. Von den zur Untersuchung entnommenen Organen konnte während dieser Zeit namentlich der Darmcanal wohl schon postmortale Veränderungen erlitten haben. Bei der Beurtheilung des pathologisch-anatomischen Befundes muss a priori diese Thatsache mit in Betracht gezogen werden. Es wird sich jedoch im Weiteren zeigen, dass dieser Umstand bei unserem Vergiftungsfall von nicht allzu grossem Belang war.

Der mikroskopische Befund, welchen ich festgestellt habe, war folgender:

Magen. Fast die ganze Magenschleimhaut ist von ihrem Epithel entblösst. Nur stellenweise ist das Epithel erhalten und steht mit den darunter liegenden Schleimhautschichten noch in lockerer Verbindung. Die erhaltenen Epithellzellen befinden sich im Stadium der höchsten Secretion, indem das zurückgebliebene Protoplasma mit dem Kerne ganz an die Basis der Zellen gerückt ist. Auf der Oberfläche des erhaltenen Epithels liegen hie und da, im Secret eingebettet, aber in keiner näheren Beziehung zu den Epithelzellen, mikroskopisch kleine, nur bei starker Vergrösserung sichtbare, intensiv schwarz gefärbte Körnchen. Was nun die Blutgefässe der Magenschleimhaut anbetrifft, so sind die Capillaren des submucösen Gefässnetzes, sowie diejenigen, welche die Drüsenschläuche umspinnen, bedeutend erweitert, mit Blut strotzend gefüllt und documentiren also eine hochgradige Hyperämie. Ausserdem sind fast überall in der Schleimhaut weit ausgebreitete Hämorrhagien zu constatiren. Auf Grund weiter zu erwähnender Thatsachen lag es mir viel daran festzustellen, ob nicht

---

[1]) Dr. E. Leutert, Ueber die Sublimatintoxication. Fortschritte der Medicin Bd. 13, 1895, p. 89.

[2]) l. c. p. 95.

im Blute, einerlei ob im Serum oder in den Formelementen selbst, irgendwo schwarze Körnchen zu sehen sind; ich fand aber das Blut überall in den Gefässen, sowie ausserhalb derselben vollständig normal. Da ich nun, wie oben erwähnt, zur Untersuchung den makroskopisch am wenigsten veränderten Theil des Magens bekam, so kann man selbstverständlich annehmen, dass alle übrigen Stellen der Magenschleimhaut dieselben Erscheinungen, nur in noch höherem Grade aufwiesen. Somit zeigte der Magen also hochgradige Hyperämie, ausgebreitete Hämorrhagien und Verschorfung des Epithels.

Dünndarm (unterer Theil). Dieser Theil ist von seinem Epithel so vollständig entblösst, dass nirgends mehr Epithelzellen wahrzunehmen sind. Die darunter liegende sogen. Tunica propria zeigt eine beginnende Nekrose ihres Gewebes, indem sie sich von ihrer stärker gefärbten Umgebung durch blasse Farbe abhebt. Ebenfalls nekrotisch scheinen die in der Tunica propria liegenden Lieberkühn'schen Drüsen zu sein, da die sie zusammensetzenden Zellen vollständig verwischte Zellgrenzen zeigen. Die darunter liegenden Schichten der Darmwand sind nicht nekrotisch. Ueberall in der Darmwand, sowohl in der ganzen Mucosa wie Muscularis und Serosa, sind massenhaft kleinere und grössere braune bis schwarzbraune Körnchen zu finden. Diese Körnchen scheinen sowohl in den Zellen, als auch ausserhalb derselben zu liegen. Das Hauptinteresse aber ziehen die Blutgefässe auf sich. Während wir in der Magenwand Hyperämien und Hämorrhagien, ohne irgend welche Veränderungen in den Formelementen constatiren konnten, ist hier das Umgekehrte der Fall. Blutextravasate sind nirgends zu sehen, dabei ist aber das Blut selbst hochgradig verändert. Die Grenzen der rothen Blutkörperchen sind verwischt, so dass man sie nicht mehr als solche erkennen kann. Man sieht nur eine im Gefässlumen liegende, gelbliche, structurlose Masse, die zweifellos den zu Grunde gegangenen rothen Blutkörperchen entspricht. Auch die weissen Blutkörperchen sind stark verändert. Sie liegen in der erwähnten gelblichen Masse eingebettet und sind mit zahllosen braunschwarzen bis vollständig schwarzen Körnchen von verschiedener Grösse beladen, so dass man ihre Kerne gar nicht mehr erkennen kann. Ausserdem befinden sich dieselben schwarzen Körnchen in der Gefässwand selbst. Hier ist es aber schwer, mit Sicherheit zu sagen, ob die Körnchen den Zellen der Gefässwand angehören, oder vielmehr den im Durchwandern begriffenen weissen Blutkörperchen. Auch findet man Gefässcapillaren, die von innen fast vollständig von den schwarzen Körnchen austapeziert erscheinen. Es sei hier noch darauf hingewiesen, dass in meinem Falle die erwähnten Erscheinungen nicht nur in den Gefässen, „auf der Höhe der Falten", wie es Falkenberg[1]) beschreibt, vorkommen, sondern überall in der Darmwand und ganz besonders in denjenigen Gefässen, die unmittelbar unter der Serosa liegen.

---

[1]) W. Falkenberg, Ueber die angebliche Bedeutung intravasculärer Gerinnungen als Todesursache bei Vergiftungen durch Anilin, chlorsaures Kali und Sublimat. Virchow's Archiv Bd. 123.

Dickdarm und Cöcum. Der Dick- und Blinddarm bieten im Allgemeinen dasselbe Bild, wie der beschriebene untere Theil des Ileum. Vollständige Nekrose des Epithels, beginnende Nekrose fast der ganzen Mucosa im engeren Sinne des Wortes, braune bis schwarze Körnchen in und hauptsächlich ausserhalb der Zellen und schliesslich die erwähnten hochgradigen Veränderungen des Blutes. Nun kommt aber noch eins hinzu: zwischen den Gefässen der Submucosa sind auch solche vorhanden, deren Lumina ausserdem noch mit fädigen, in verschiedenen Richtungen sich durchschneidenden Gerinnseln ausgefüllt erscheinen. Diese Fäden sind stellenweise so von den bekannten schwarzen Körnchen umlagert, dass man sie gar nicht mehr sieht, und es macht manchmal den Eindruck, als ob die Körnchen zufälligerweise durch Aneinanderlagern sich zu Strängen geordnet haben; es sind aber zweifellos Gerinnsel und es würde diese Thatsache damit vollständig übereinstimmen, was Kaufmann [1]) in den Lungen, Darm und Nieren seiner Versuchsthiere in sehr ausgebreiteter Weise constatiren konnte, und was auch Leutert [2]) zuweilen in den kleinen Arterien und Venen der Nieren der von ihm untersuchten Fälle fand. Was nun die Frage anbetrifft, ob diese Gerinnsel intravital entstanden sind, wie es Kaufmann zu beweisen sucht, muss ich, ebenso wie Leutert, unentschieden lassen, da die Möglichkeit der postmortalen Bildung nicht ausgeschlossen ist.

Processus vermiformis. Ich möchte wenigstens mit einigen Worten das mikroskopische Bild dieses physiologisch beim Menschen unwichtigen, embryologisch und pathologisch aber so bedeutungsvollen Organes hier erwähnen. An der Ansatzstelle desselben an das Cöcum finden wir im Epithel dieselben Veränderungen, wie oben geschildert ist. Je näher wir aber an das blinde Ende desselben kommen, desto weniger ist das Epithel verändert, so dass wir schliesslich normales Epithel antreffen. Die unterhalb des Epithels liegende Mucosa erscheint überall normal, die schwarzen Körnchen sind spärlich vorhanden, die Gefässe aber, oder vielmehr das Blut sind ebenso hochgradig verändert, wie im Dickdarm. Eine Eigenthümlichkeit bieten manche von denjenigen Gefässen, die im lockeren Bindegewebe liegen, welches den Processus vermiformis mit dem Blinddarm verbindet. So finde ich z. B. hier an manchen Schnitten ein vom Blinddarm zum Wurmfortsatz quer hinüberlaufendes, ziemlich grosses, schon mit blossem Auge etwa $^{3}/_{4}$ cm langes Gefäss, welches in idealster Weise alle diejenigen Befunde vereinigt, die an den Gefässen der bis jetzt beschriebenen Organe gemacht wurden: normale rothe Blutkörperchen, wie sie sonst nur in den Gefässen der Magenwand anzutreffen sind, dabei aber auch gelbliche structurlose Massen, die denjenigen der Dünndarmgefässe entsprechen, weisse Blutkörperchen, die in verschiedenster Weise und Quantität von schwarzen Körnchen beladen sind, schwarze Körnchen, die ausserhalb der weissen Blutkörperchen im Gefässlumen liegen, einzelne von schwarzen Körnchen umgebene Fibrinfäden, die an verschiedenen Stellen von der Gefässwand in das Lumen hineinragen, ausserdem auch solche, die das Gefässlumen von innen aus

[1]) Kaufmann, Die Sublimatintoxication. Breslau 1888, p. 81.
[2]) l. c. p. 102.

austapezieren und endlich schwarze Körnchen, die in der Gefässwand liegen. Das ist das vielgestaltete Bild des genannten Gefässes.

Niere. Die Niere ist dasjenige Organ, das ebenso wie der Magendarmtractus immer das Interesse der Autoren ganz besonders auf sich zog, da fast immer eine hochgradige Veränderung der Epithelien der Nierencanälchen, sehr oft auch Verkalkung verschiedener Nierenabschnitte beobachtet wurde. Ich habe verschiedene Stellen der Rinden- und Markschicht einer näheren Untersuchung unterworfen und fand Folgendes: sehr viele Nierencanälchen, und zwar sowohl Tubuli recti, als auch Tubuli contorti zeigen eine parenchymatöse Degeneration, nebenbei liegen aber auch solche, die vollständig normal zu sein scheinen. Diese sonderbare Erscheinung, die auch von anderen Autoren bemerkt wurde, ist höchst wahrscheinlich dadurch zu erklären, dass einzelne Gefässcapillaren noch zur Lebzeit des Patienten thrombosirt wurden, so dass die Nierenbezirke, die von solchen Capillaren versorgt wurden, abgestorben sind, als die anderen noch weiter functionirten. Fast überall sind die oben beschriebenen, hier sehr dunkel bis vollständig schwarz aussehenden Körnchen zu sehen. Stellenweise sind sie so angehäuft, dass sie schon makroskopisch sich als kleine schwarze Pünktchen documentiren, mikroskopisch aber als sehr grosse, schwarze Schollen erscheinen. Diese Körnchen liegen meistentheils regellos zerstreut, manchmal aber zeigen sie den Verlauf der Nierencanälchen. Ob sie in oder ausserhalb der Zellen sich befinden, lässt sich mit Sicherheit nicht feststellen. Irgendwelche Kalkablagerungen oder Kalkausscheidungen in den Nierenepithelzellen selbst oder im Lumen der Nierencanälchen habe ich in meinem Falle nicht beobachten können.

Den interessantesten Befund zeigen die Blutgefässe der Niere. Im Lumen der meisten Gefässe sind weder rothe, noch weisse Blutkörperchen zu sehen. Anstatt deren findet man eine durchsichtige homogene Masse und in ihr eingebettet, massenhaft angehäuft, manchmal das ganze Gefässlumen ausfüllend, mikroskopisch kleine, braune bis dunkelbraune Krystalle. Da solche Krystalle bis jetzt weder im Blute von durch Quecksilber vergifteten Menschen, noch in dem der Versuchsthiere von Jemand beschrieben wurden, so erlaube ich mir auf dieselben etwas näher einzugehen.

Bei schwacher Vergrösserung (1 : 70) erscheinen sie nadelförmig und erinnern gewissermassen an diejenigen Krystalle, die häufig in durch Sublimat gehärteten und nachher wenig ausgewaschenen Präparaten beobachtet werden. Bei 300facher Vergrösserung sind sie dem Aussehen nach sehr ähnlich den Krystallen des harnsauren Ammoniaks, welche „dargestellt werden, indem man Ammoniak mit überschüssiger Harnsäure kocht, filtrirt und das Filtrat bis zur Krystallisation eindampft“[1]). Sie stellen feine Nadeln dar, welche sehr selten einzeln liegen, meistentheils zu Büscheln, manchmal auch zu strahligen Kugeln angeordnet sind. Bei noch stärkerer Vergrösserung sieht man, dass die Krystalle nicht nadelförmig, sondern vielmehr stäbchenförmig sind, wobei die Enden derselben wie abgebrochen oder abgestutzt erscheinen.

---

[1]) Ultzmann und Hoffmann, Atlas der physiologischen und pathologischen Harnsedimente. Taf. X, 2. Wien 1871.

Dort, wo die Krystalle zu Büscheln angeordnet sind, erscheinen sie manchmal so in einander eingekeilt, dass die ganze Gruppe X-Form bekommt, manchmal aber liegen die einzelnen Krystalle in einem Büschel einander parallel und nur in der Mitte wie eingeschnürt, so dass die Enden etwas aus einander gehen.

Die unten stehende Figur, welche Prof. v. Kennel liebenswürdigst für mich gezeichnet hat, zeigt einen schräg geführten Schnitt durch ein Nierengefäss. Man sieht ein Stück Gefässwand (Gw) und einen Theil des Lumens, welches zahlreiche Krystalle enthält. Die Figur ist bei 750facher Linearvergrösserung bei Oelimmersion gezeichnet. Ob in den Gefässen zwischen den Krystallen auch amorphe Körnchen oder Klumpen vorkommen, lässt sich schwer sagen. Es sind wohl solche da, die auf den ersten Blick amorph erscheinen, bei näherer Betrachtung aber sieht man, dass aus ihnen stellenweise winzig kleine Strahlen hervorragen, so dass auch diese höchst wahrscheinlich nicht amorph sind, sondern aus sehr vielen dicht an einander gelagerten stäbchenförmigen Krystallen bestehen. Hier ist noch zu bemerken, dass auch



viele von den Körnchen und Schollen im Nierengewebe selbst aus solchen Krystallen zu bestehen scheinen, nebenbei sind aber auch solche, die zweifellos amorph sind. In der Gefässwand unserer Figur sind dieselben scheinbar amorphen Schollen anzutreffen, die auch sonst, wie oben bemerkt, in der Niere vorkommen, deutliche Krystalle sind hier aber nicht vorhanden. Was die chemische Natur der Krystalle und Körnchen anbetrifft, so komme ich darauf später wieder zurück.

Leber. Ein eigenthümliches Bild liefern die Leberpräparate. Neben den vollständig normal aussehenden Leberzellen sind auch solche — und diese bilden die Mehrzahl —, welche in verschiedenem Masse von grünlichgelben, äusserst kleinen Körnchen ausgefüllt erscheinen. Manche sind von diesen Körnchen so beladen, dass man bei ihnen nicht mehr den Zellkern erkennen kann. Mehrere von diesen so veränderten Leberzellen sind ausserdem noch mit vielen, bei Schilderung des Nierenbefundes erwähnten, sehr dunkel bis vollständig schwarz aussehenden Körnchen ausgefüllt. In dieser Hinsicht erinnern

meine Präparate vollständig an diejenigen, welche Kaufmann in seiner Arbeit beschreibt[1]) und ich muss mit ihm, aus weiter zu erörternden Gründen, vollständig übereinstimmen, wenn er die Meinung ausspricht, dass die grünlichgelben Körnchen höchst wahrscheinlich Zerfallsproducte des Blutes resp. Metamorphosen seines Farbstoffes, die schwarzen Körnchen aber Quecksilberverbindungen darstellen. Worin aber meine Präparate von den bis jetzt bekannten Befunden an der Leber differiren, sind wiederum die Blutgefässe mit ihrem Inhalt. Während manche Blutgefässe, abgesehen von einer verhältnissmässig grossen Zahl weisser Blutkörperchen, vollständig normal aussehen, finden sich auch solche Gefässe, deren Lumen mit fast genau denselben braunschwarzen, stäbchenförmigen Krystallen ausgefüllt erscheinen, wie sie vorhin bei den Nieren geschildert wurden. Nur sind die Krystalle hier vielleicht etwas feiner und schlanker — der allgemeine Habitus derselben ist aber hier wie dort gleich. Doch unterscheiden sich diese Lebergefässe von den betreffenden Nierengefässen in zweierlei Beziehungen: erstens befinden sich neben den, in homogener Masse eingebetteten, Krystallen auch weisse Blutkörperchen, die entweder normal aussehen, oder mit schwarzen Körnchen beladen erscheinen und zweitens liegen zwischen den Krystallen zweifellos amorphe Körnchen, was man betreffs der Nierengefässe nicht mit Sicherheit sagen kann. Die geschilderten Verhältnisse beziehen sich sowohl auf die Venae intra- als interlobulares.

Auch die Blutcapillaren, vielleicht auch Gallencapillaren, scheinen von diesen schwarzen Körnchen und Krystallen nicht vollständig frei zu sein, obwohl dieselben bei weitem nicht so verbreitet und so angehäuft vorkommen, wie in den grösseren Gefässen.

Milz. Wenn in der Milz schon normalerweise ein körniges Pigment sich vorfindet, so ist dasselbe bei Weitem nicht so massenhaft angehäuft, als dies meine Milzpräparate zeigen. Ueberall in und ausserhalb der Zellen befinden sich braun bis vollständig schwarz aussehende Körnchen, die weniger in den Malpighi'schen Körperchen, vielmehr aber in der Milzpulpa angehäuft sind. Auch die Blutgefässe sind nicht vollständig frei von diesen Körnchen. Krystalle sind nicht vorhanden.

Epikrise. Wir sehen in fast allen Organen, abgesehen von den verschiedenen pathologischen Veränderungen des Gewebes selbst, erstens eine massenhafte Ansammlung von braunen bis intensiv schwarzen Körnchen in und ausserhalb der Zellen, zweitens eine hochgradige Veränderung der Formelemente des Blutes und zwar Zerstörung rother Blutkörperchen, mehr oder weniger ausgesprochene Beladung der weissen Blutkörperchen mit schwarzen Körnchen und Bildung von Gerinnseln in einzelnen Gefässen, und drittens eine Entstehung von dunkelbraunen stäbchenförmigen Krystallen in den Gefässen der Niere und Leber.

Gehen wir jetzt zur Besprechung einzelner Punkte über. In scheinbar schroffem Gegensatz zum Darm und den anderen Organen steht der Befund am Magen, wo keine schwarzen Körnchen im Ge-

---

[1]) l. c. p. 79.

webe, keine Veränderung des Blutes zu constatiren war. Wie ist nun diese Erscheinung zu erklären? Sollten die beschriebenen Veränderungen durch die Wirkung des Sublimats hervorgerufen sein — was doch zweifellos der Fall ist —, so ist bei Einnahme des Giftes per os, wie es hier war, gerade der Magen dasjenige Organ, welches die pathologischen Veränderungen in allerhöchstem Masse zeigen musste. Diese räthselhafte Thatsache wird aber sofort verständlich, wenn wir uns erinnern, dass das Sublimat, welches in schwacher Lösung eine verderbende Wirkung auf die Gewebe ausübt, in starker Concentration als eines der besten, in der mikroskopischen Technik bekannten Fixirungsmittel gebraucht wird. Die colossale Menge des Sublimats, die der Vergiftete zu sich nahm, konnte genügen, um seine ganze Magenschleimhaut, wenigstens die oberen Schichten derselben, in bester Weise zu fixiren. Würde man einem lebendigen oder todten Versuchsthiere eine entsprechende Menge Sublimat per os einführen und nach einigen Minuten den Magen ausschneiden und untersuchen, so glaube ich, dass derselbe sich als sehr gut fixirt und zum Studium der normalen Histologie der Magenwand als sehr gut geeignet herausstellen würde. So wird es auch in meinem Falle mit dem Menschen gewesen sein. Da aber der Magen noch etwa 12 Stunden in Zusammenhang mit dem ganzen lebenden Körper blieb, so sind auch manche reactive Veränderungen in der Magenwand eingetreten. So sehen wir, dass dieselbe ihr Epithel fast vollständig abgestossen hat, und ausserdem finden wir hochgradige Hyperämie und Hämorrhagien. — Dass eine plötzliche Abtödtung der Magenepithelien als ein intensivster Reiz für die ganze Magenwand diente, und dass in Folge dessen eine hochgradige Hyperämie derselben eintrat, ist selbstverständlich. Durch die plötzliche enorme Hyperämie lassen sich ohne Weiteres auch die ausgebreiteten Hämorrhagien erklären.

Lässt sich die Verschorfung des Epithels der Magenschleimhaut etwa auch als Secundärwirkung auffassen? Nach einem Versuch von Grawitz bietet eine solche Erklärung derselben ebenfalls keine Schwierigkeiten. Grawitz[1]) schaltete bei einem mit Sublimat innerlich vergifteten Versuchshunde vor der Darreichung des Giftes einen Dickdarmabschnitt aus der Verbindung mit dem übrigen Darm aus; die Quecksilber enthaltenden Darmcontenta kamen also nicht in Berührung mit dem ausgeschalteten Dickdarmstück und trotzdem fand er Nekrose des Epithels. Er folgert daraus, dass die Verschorfung des Epithels des Darmtractus nicht etwa auf einer primären Aetzwirkung des Darminhalts beruhe, sondern durch starke, krampfartige Contractionen der Muscularis bei hochgradiger Hyperämie der Schleimhaut secundär zu Stande komme. Was Grawitz für den Dickdarm experimentell bewiesen hat, kann auch auf den ganzen Magendarmcanal übertragen werden und somit wäre es selbstverständlich, dass die hochgradige Hyperämie des Magens in meinem Falle heftige Contractionen desselben und, mit diesen verbunden, Verschorfung des Epithels hervorrufen konnte.

Endlich ist auch noch eine dritte Auffassung möglich. Wir wissen

---

[1]) Grawitz, Ueber die Dickdarmentzündung bei acuten Quecksilbervergiftungen. Deutsche med. Wochenschrift 1888, Nr. 3.

nämlich, dass auch bei nicht per os erfolgender Vergiftung, d. h. z. B. nach subcutaner Einverleibung der Quecksilbersalze eine Anhäufung derselben in der Schleimhaut des Magendarmcanales und eine Ausscheidung derselben durch diese Schleimhaut erfolgt. Dabei kann die Schleimhaut selbst von dem sich hier concentrirenden Metalle abgetödtet werden. So könnte es ja auch in unserem Falle gewesen sein. Ich lehne jedoch die zweite und dritte Erklärung ab und halte mich an die erste, wonach die grosse Giftdosis genügte, um die ganze Magenschleimhaut primär abzutödten und im Sinne der Mikroskopie zu fixiren. Durch die fixirte abgetödtete Schleimhaut konnte natürlich die fernere Aufnahme des Giftes entweder gar nicht, oder nur sehr spärlich erfolgen. Das Gift musste erst in den Darmcanal gelangen und durch seine noch functionsfähige Resorptionsfläche aufgenommen und in den allgemeinen Blutkreislauf übergeführt werden. In das Blut gelangt geht das Sublimat unter Beihülfe von Kochsalz mit dem Serumeiweiss eine Verbindung ein, welche in löslicher Form nach allen Organen hingetragen wird und, nach Eckmann[1]), im Darmtractus und der Niere, nach meiner Untersuchung aber fast in allen Organen in Form einer unlöslichen, dunkelbraune bis schwarze Körnchen darstellenden Verbindung abgelagert werden kann. Auf die Frage, ob diese Verbindung auch in meinem Falle als Quecksilberoxydulalbuminat, wie es Eckmann für seine Fälle annimmt, betrachtet werden kann, werde ich später eingehen. Wie ist nun die Abwesenheit dieser schwarzen Körnchen in der Magenwand zu erklären? Offenbar dadurch, dass das mit Quecksilber beladene Blut auf dem Wege der Circulation in die Magenwand zu einer Zeit gelangt ist, wo die Schleimhaut schon abgestorben war, wo hochgradige Hyperämie der darunter liegenden Schichten und — worauf es hier ganz besonders ankommt — Blutstockung bestand, so dass neue, chemisch veränderte Blutmengen nicht hineingepumpt werden konnten. Die Magenwand blieb, wie sie zwar, von normalem Blut strotzend gefüllt; daher finden sich hier keine schwarzen Körnchen in und ausserhalb der Gefässe. Nach diesen Auseinandersetzungen wird das pathologisch-anatomische Bild des Magens verständlich.

In allen anderen Organen fanden sich bekanntlich dunkle Körnchen und Schollen und in den Gefässen der Niere und Leber ausserdem noch dunkelbraune stäbchenförmige Krystalle.

Es drängt sich sofort die Frage auf, ob nicht alle diese Gebilde durch die Art und Weise der Vorbereitung der Präparate zur histologischen Untersuchung künstlich hervorgebracht sind. Diese Frage glaube ich mit voller Sicherheit verneinend beantworten zu können. In den letzten zwei Jahren habe ich nämlich sehr zahlreiche mikroskopische Präparate in derselben Weise gehärtet und vorbereitet, immer in liebenswürdigster Weise von Herrn Prof. J. v. Kennel dabei controllirt und geleitet. Dieselben umfassen Schnitte fast durch alle Organe einzelner Fische, Amphibien, Reptilien, Vögel und Säugethiere, ausserdem noch durch Organe mancher wirbellosen Thiere.

---

[1]) L. Eckmann, Mikroskopische Beiträge zur Kenntniss der Quecksilbervergiftung. Mit 2 farbigen Tafeln. Arbeiten des pharmakologischen Institutes zu Dorpat, herausgegeben von Prof. R. Kobert, Bd. 13, 1896.

Nie konnte ich dabei solche Kunstproducte beobachten. Auch Organe, aus beliebigen Menschenleichen entnommen und in derselben Weise vorbereitet, zeigten mir nichts derartiges. Auf Grund dessen komme ich zu dem Schlusse, dass die oben genannten Gebilde keine Artefacte, entstanden durch mangelhaftes Beherrschen der Technik, sind.

Eine andere Frage ist, ob sie nicht Artefacte anderer Art sind, d. h. ob sie nicht ihr Dasein dem als Antidot gereichten aber freilich rasch wieder ausgebrochenen Schwefelnatrium verdanken. Falls diese Annahme richtig wäre, müssten sie sich in gleicher Weise am Rand bei entsprechender Darreichung erst von Sublimat, dann von Schwefelnatrium, hervorrufen lassen. Dies ist aber — wenigstens nach einem Versuche — nicht der Fall. Es müsste ferner die Bildung von Schwefelquecksilber in den Magenwandungen eine viel erheblichere gewesen sein, als in den Wandungen des Darmes, während thatsächlich das Umgekehrte der Fall war. Die Entstehung genannter Gebilde hat daher mit dem als Gegenmittel gereichten Schwefelnatrium wohl nichts zu thun.

Um so grösser wird daher das Interesse an der Frage, woraus diese Gebilde bestehen. Meine weitere Aufgabe bestand daher darin, auf dem Wege der Mikrochemie einige klärende Angaben über die Eigenschaften dieser Krystalle und Körnchen zu beschaffen.

Zu diesem Zwecke wurden Schnitte hauptsächlich durch die Niere, wo massenhaft Körnchen und Schollen vorhanden waren und die Gefässe sich strotzend von Krystallen zeigten, der Wirkung verschiedener chemischer Reagentien unterworfen und zwar: Schwefelammonium, Kalilauge (30 %), Ammoniak, Salpetersäure (4%ige und rauchende), concentrirte Salzsäure und Essigsäure. Die Schnitte wurden durch Terpentin vom Paraffin befreit, dann in Alkohol abs., Alkohol 96° u. s. w. bis zuletzt in destillirtem Wasser übergeführt und erst aus diesem in die Reagentien (in Uhrschälchen, oder unter dem Deckgläschen) gebracht. Zur Controlle wurden auch einige Schnitte auf die ganze Zeit des Versuches (6 Tage) in destillirtem Wasser liegen gelassen.

17. VIII. 1896. 1 h. wurden die Schnitte in die Reagentien gelegt. Nach 4 Stunden fand ich Folgendes:

1. **H_2O.** Die Präparate zeigen keine Veränderungen.

2. **$(NH_4)_2S$.** Die Krystalle scheinen etwas kleiner geworden zu sein, die Körnchen und schwarzen Schollen sind vollständig unverändert geblieben.

3. **KHO.** Das Gewebe ist blass geworden, der Inhalt der Gefässe ausgesprochen blassgrün, von Krystallen keine Spur. Die in den Gefässen schon früher vorhandenen Fäden (Fibrinfäden?) blieben unverändert. Die schwarzen Schollen verwandelten sich in schmutziggrüne, diffuse Flecken (ohne scharfe Grenzen). Die kleineren Flecken sind gleichmässig grün gefärbt, die grösseren sehen im Centrum dunkel schmutziggrün aus und werden allmählig bis zur Peripherie immer heller. — Um zu sehen, wie schnell das KHO auf die Krystalle und schwarzen Schollen wirkt, setzte ich unter dem Deckgläschen 3—4 Tropfen derselben zu. Schon nach 2 Minuten sind die Krystalle verschwunden, auch die Schollen zeigten nach etwa 5 Minuten, dass sie von der KHO angegriffen werden, da die Ränder dunkelgrün und dann etwas blasser wurden.

4. **NH_3.** Die Krystalle sind vollständig verschwunden, das Gefässlumen erscheint leer, auch die Schollen unterliegen der Wirkung der Kalilauge, sie wurden braun mit einem grünen Farbenton, verloren ihre scharfen Contouren und verfärbten diffus das umliegende Gewebe.

5. **HNO_3 (4 %).** Keine Wirkung, weder auf die Krystalle, noch auf die Schollen.

6. **HCl** (concentrirte). Das Gewebe wurde blass, aschenfarbig, stellenweise mit einem Stich ins Rosa. Sowohl auf die Krystalle noch auf die Schollen keine Wirkung. Sie treten im Gegentheil noch deutlicher hervor.

7. **CH_3COOH.** Keine Wirkung.

18. VIII. 1896. 10 h. Vorm. (nach 21 Stunden).

1. **H_2O.**
5. **HNO_3** (4 %).
6. **HCl** (concentrirte).
7. **CH_3COOH.**

} Keine Wirkung.

2. **$(NH_4)_2S$.** Das Gewebe ist schmutzig grüngelb, der Inhalt der Gefässe blassgrün, ebenso wie im Präparat mit Kalilauge. In zwei Gefässen keine Spur von Krystallen, im dritten ganz kleine, schwarze Körnchen, die wahrscheinlich einen Rest der früher vorhandenen Krystalle darstellen. Von den schwarzen Schollen sind nur sehr wenige fast unverändert erhalten geblieben, die meisten sind von dem $(NH_4)_2S$ angegriffen, indem ringsum ein ziemlich breiter, diffuser Streifen von ziegelrother Farbe sich bildete. Es scheint, als ob das $(NH_4)_2S$ die Peripherie der Schollen auflöste und die aufgelöste dunkelbraune Substanz in die Peripherie diffundirte (daher der erwähnte Streifen).

3. **KHO.** Auch die grösseren Schollen sind gleichmässig hellgrün geworden. Sonst wie gestern.

4. **NH_3.** Auch die Schollen sind als solche verschwunden, das ganze Gewebe ist schmutziggrün verfärbt.

19. VIII. 1896. 10 h. Vorm. (nach 45 Stunden).

1. **H_2O.**
5. **HNO_3** (4 %).
6. **HCl** (concentrirte).
7. **CH_3COOH.**

} Keine Wirkung.

2. **$(NH_4)_2S$.** In dem dritten Gefässe sind auch die kleinen Körnchen verschwunden, so dass jetzt von den vorhandenen Krystallen keine Spur mehr nachgeblieben ist. Sonst wie gestern.

3. **KHO.**
4. **NH_3.**

} Wie gestern.

20. VIII. 1896. 5 h. Nachm. (nach 76 Stunden).

1. **H_2O.**
5. **HNO_3** (4 %).
6. **HCl** (concentrirte).
7. **CH_3COOH.**

} Keine Wirkung.

Da die in 4 %iger Salpetersäure liegenden Schnitte keine Veränderung der Krystalle und Schollen aufweisen, so versuchte ich auf dieselben mit rauchender Salpetersäure einzuwirken. Anfangs schienen die Krystalle keiner Veränderung zu unterliegen, aber nach etwa 5 – 8 Minuten wurden sie etwas kleiner und nach 15 Minuten sind sie vollständig verschwunden. Auch die schwarzen Schollen haben sich verändert, indem sie nicht mehr so intensiv schwarz aussahen, sondern etwas blasser wurden. Ausserdem bildete sich rings um sie ein schmaler, diffus brauner Hof, etwa wie bei der Einwirkung von $(NH_4)_2S$. Das Gewebe ist gelb verfärbt. Diese Präparate wurden weiter liegen gelassen; siehe über sie unten 5 a.

2. **$(NH_4)_2S$.**
3. **KHO.**
4. **NH_3.**

} Wie früher.

21. VIII. 1896. 5 h. Nachm. (nach 100 Stunden).

1. **H_2O.**
6. **HCl** (concentrirte).
7. **CH_3COOH.**

} Keine Wirkung.

2. **$(NH_4)_2S$.**
3. **KHO.**
4. **NH_3.**

} Wie früher.

5 a. **HNO_3** (rauchende). Die schwarzen Schollen haben sich stark verändert, indem sie jetzt schmutzigbraun aussehen. Ausserdem sind sie kleiner und an Zahl geringer geworden.

22. VIII. 1896. 5 h. Nachm. (nach 124 Stunden).

5a. HNO_3 (rauchende). Die braunen Schollen sind bis auf winzige Reste verschwunden.

Alle anderen Präparate zeigen nichts Neues.

23. VIII. 1896. 6 h. Nachm. (nach 149 Stunden).

5a. HNO_3 (rauchende). Von den braunen Schollen keine Spur mehr. Da auch alle anderen Schnitte nichts Neues aufweisen, so wurden alle weiteren Versuche aufgegeben.

Noch ein Reagens wurde zur Prüfung der Körnchen und Krystalle angewandt und zwar Jodjodkalium aus folgenden Gründen. Von den wenigen Autoren, welche über braune oder schwarze Niederschläge, speciell in der Darmwand, berichten, und welche dieselben als Quecksilberverbindungen betrachten, ist Marchand der einzige, der auch eine Reaction auf diese Niederschläge angiebt und zwar sagt er: „Diese Körner haben die Eigenschaft, sich in Jodjodkalilösungen aufzulösen"[1]). Eckmann konnte im Allgemeinen diese Reaction bestätigen, obwohl, wie es scheint, nicht vollständig. So sagt er über die schwarzen körnigen Massen, die er in der Niere seines Versuchsthieres Nr. 8 fand: „In Jodjodkalium lösen sich die schwarzen Massen (die wohl auf Quecksilberoxydul beruhen) bei längerem Stehen fast vollständig auf"[2]), und weiter bei der Besprechung des Nierenbefundes im Versuche Nr. 9 heisst es: „Ein Theil der Niere (der mit Schwefelammonium behandelt wurde) zeigt eine massenhafte feinkörnige Metallausscheidung ins Gewebe . . . In Jodjodkalium veränderten sich diese Körnchen zwar der Form nach, verschwanden aber nicht. Die Eisenreaction färbt hin und wieder kleine runde Kügelchen blau"[3]).

Es war zu vermuthen, dass auch die Kügelchen und Krystalle meiner Präparate eine Quecksilberverbindung seien, und dennoch erwiesen sie sich als in Jodkalium unlöslich. Ich setzte meine Nierenpräparate (einzelne Schnitte) sodann einer längeren Wirkung des Jodjodkaliums (1 : 2 : 100) aus (2mal 24 Stunden), fand aber auch dann im Aussehen der Krystalle, schwarzen Körnchen und Schollen keine Veränderung. Wenn man bedenkt, dass auch Eckmann nicht immer eine Löslichkeit seiner schwarzen Körnchen constatiren konnte, da es ja Quecksilberalbuminate geben kann, die in Jodjodkalium unlöslich sind, so wird man aus der Unlöslichkeit in meinem Falle wohl noch nicht schliessen können, dass die genannten Gebilde keine Quecksilberverbindungen darstellten.

Noch eins ist zu erwähnen. Eckmann hat in seiner Arbeit nachgewiesen, dass die Quecksilbervergiftung zu einem sehr starken Zerfall von Hämoglobin führt, so dass er in verschiedenen Organen das freigewordene Eisen nachweisen konnte. Er fand es in Form von bräunlich gefärbten Massen und dunkleren Körnchen abgelagert. Es lag die Vermuthung nahe, dass auch in meinem Falle die genannten Gebilde auf Eisen bezogen werden können. Die Berlinerblaureaction (1,5% Ferrocyankalium und 0,45% HCl-Lösung) ergab nun Folgendes:

Leber. Makroskopisch-grünliche Verfärbung des ganzen Präparates. Unter dem Mikroskope sieht man, dass die Leber von bläulich-

---

[1]) Citirt nach L. Eckmann l. c. p. 137.
[2]) l. c. p. 146.
[3]) l. c. p. 147.

grünen diffusen Streifen durchzogen ist, die sich bei stärkerer Vergrösserung als aus äusserst feinen, bläulichgrünen Körnchen zusammengesetzt herausstellen. Hier ist also Eisen vorhanden. Diese Streifen entsprechen wohl den Zellenbalken und die Leberzellen sind es, die die Körnung zeigen. Die jetzt bläulich aussehenden Körnchen entsprechen denjenigen, die vor der Reaction grünlichgelb waren. Diese Thatsache ist es, die mich auch veranlasste, oben der Meinung Kaufmann's mich anzuschliessen, dass es sich hier, in den Leberzellen, um Zerfallsproducte des Blutes handelt. Was nun die grösseren, früher schon vorhandenen schwarzen Körnchen, Schollen und Krystalle anbetrifft, so blieben sie vom Reagens vollständig unbeeinflusst.

Milz. Auch die Milz zeigt schon makroskopisch eine grünliche Verfärbung. Mikroskopisch sieht man im Gewebe keine Spur von schwarzen Körnchen mehr. Ueberall findet man grünlichblaue Körnchen, die meistentheils an grosse Zellen, wohl Leukocyten, gebunden sind. Manche Leukocyten sind von diesen Körnchen so vollgepfropft, dass man in ihnen kein freies Protoplasma mehr findet. Die Blutgefässe fand ich in diesem Schnitte leer. In der Milz findet sich also überall Eisen, aber kein Quecksilber.

Niere. Makroskopisch schwache grünliche Verfärbung. Mikroskopisch ist keine Eisenreaction nachzuweisen. Schwarze Körnchen, Schollen und Krystalle blieben vollständig unverändert.

Der Uebersichtlichkeit wegen möchte ich die Resultate meiner Versuche mit den angeführten chemischen Reagentien in einer Tabelle wiedergeben:

Uebersicht der Ergebnisse.

	Aqua dest.	$(NH_4)_2S$	KHO	NH_3	HNO_3 4 %	HNO_3 (rauch.)	HCl	CH_3—COOH	Jodjodkalium 1:2:100
Krystalle	—	+	+	+	—	+	—	—	—
Schollen und Körnchen	—	+ theilweise	+ theilweise	+	—	+	—	—	—

+ bedeutet löslich, — unlöslich.

Aus der Tabelle und allem bis jetzt Mitgetheilten kann man leider keinen Schluss über die chemische Natur der genannten Gebilde ziehen. — Bei der kleinen Zahl der ausgeführten Experimente und bei dem Fehlen einer exacten mikro-chemischen Untersuchungsmethode histologischer Präparate wird das nicht Wunder nehmen. Ich verweise auf eine weitere Veröffentlichung des Herrn Dr. Schmelzer, welche obige Frage streifen wird. Eines ist aus der obigen Tabelle jedoch sicher zu schliessen, nämlich dass die Krystalle einerseits und die schwarzen Körnchen und Schollen der Niere und Leber andererseits chemisch verwandt oder identisch sind. Es giebt ja in verschiedenen Organen und sogar an verschiedenen Stellen eines und desselben Organes ganz differente Bedingungen, die

einmal zum Anschiessen von Krystallen, ein anderes Mal zur Ablagerung derselben oder fast derselben Substanz in Form von amorphen Körnchen führen.

Von allen in meinem Vergiftungsfalle gefundenen Gebilden sind die Krystalle diejenigen, die das Interesse am meisten auf sich ziehen, erstens weil sie bis jetzt von Niemand beobachtet wurden und zweitens, worauf schon K. v. Bunge[1]) hinweist, weil das Auftreten von Krystallen in mikroskopischen Schnitten und Organen von verschiedenen Thieren und Menschen von grossem theoretischen und praktischen Werth ist für Pharmakologen, pathologische Anatomen und Gerichtsärzte. In Folge dessen möchte ich noch mit einigen Worten auf zweierlei Krystalle eingehen, welche ebenfalls im Blute gefunden sind und mit welchen die meinigen vielleicht verwechselt werden könnten.

1. Im Leichenblute von leukämischen Personen, manchmal auch im frischen Blute Leukämischer, sind von manchen Autoren[2]) Krystalle gefunden, die sowohl den Charcot-Leyden'schen Krystallen im Auswurfe bei Asthma, als auch den Sperminphosphatkrystallen in ihrem Aussehen und chemischen Verhalten identisch zu sein scheinen. Diese Krystalle haben eine entferntere Aehnlichkeit[3]) mit den meinigen in ihrem allgemeinen Aussehen. Aber erstens war der Vergiftete keineswegs leukämisch, zweitens sind die Sperminphosphatkrystalle farblos, ausgesprochen zugespitzt octaëdrisch oder pleurasigmaähnlich, löslich in allen Mineralsäuren und in Essigsäure, was alles bei meinen Krystallen nicht der Fall ist. Es kann also von einer Verwechselung mit Krystallen dieser Art nicht die Rede sein.

2. Die andere Art von Krystallen, die noch berücksichtigt werden muss, bilden diejenigen, die K. v. Bunge bei seinen Versuchen mit Canadin im Blute der Versuchsthiere fand. Bei intravenöser Application dieses Mittels, seltener bei subcutaner Injection desselben und, bei Einführung per os nur gelegentlich, fand Bunge in den Gefässen massenhaft „eigenthümliche rothbraune Krystalle, welche in ihrem Verhalten mit den von Nencki beschriebenen Parhämoglobinkrystallen übereinstimmen"[4]). Aus den in seiner Arbeit befindlichen Abbildungen dieser Krystalle könnte man vielleicht beim Vergleich mit den meinigen eine gewisse Aehnlichkeit herausfinden. Nun betont aber Bunge ganz besonders, dass seine Krystalle nur beim Fixiren der Präparate mit starkem Alkohol entstehen und weiter, dass bei Härtung mit Formalin (4 %) „keine Gestaltveränderung oder Auflösung der Blutkörperchen erfolgt", und man kann, sagt er, sicher sein, dass alle im mikroskopischen Bilde bei richtig ausgeführter 24stündiger Formalinkochsalzhärtung sich findenden Veränderungen des Blutes wirklich intravitale Folgen der Vergiftung sind. Meine Präparate sind aber

---

[1]) Zur Kenntniss der Hydrastis canadensis und ihrer Alkaloide. Arbeiten des pharmakologischen Institutes zu Dorpat Bd. 11—12, 1895.

[2]) R. v. Jaksch, Klinische Diagnostik innerer Krankheiten. 4. Aufl. 1896, p. 32, 147, 516—517.

[3]) p. 3. Abbildungen derselben in den „Weiteren Mittheilungen über Spermin" von Prof. A. Poehl. Sonderabdruck aus Berliner klinischen Wochenschrift 1891, Nr. 39.

[4]) l. c. p. 241.

mit Formalin, nicht mit Alkohol gehärtet. Bunge hält seine Krystalle für die Nencki'schen Parhämoglobinkrystalle. Diese aber haben, unter anderen, die Eigenschaft der Doppelbrechung und quellen bei längerem Stehen im Wasser auf[1]), Eigenschaften, die meinen Krystallen nicht zukommen. Aus dem Gesagten folgt, dass letztere auch keine Parhämoglobinkrystalle darstellen.

3. Die bekannten Häminkrystalle sind den meinigen viel zu unähnlich, dass sie mit ihnen verwechselt werden könnten, so dass sie auch nicht in Betracht gezogen werden müssen.

Nach diesen Auseinandersetzungen ist ersichtlich, dass wir im mitgetheilten Vergiftungsfalle mit Krystallen sui generis zu thun haben. Ihre chemische Natur muss zur Zeit als unbestimmt gelten. Wahrscheinlich ist es, dass wir hier mit Quecksilberalbuminatkrystallen zu thun haben, bewiesen ist dies aber bei weitem nicht. Um dies zu beweisen, müssen viele Versuche angestellt werden mit Thieren, die zu verschiedenen Thiergruppen gehören. Die Versuche müssen mit grossen Dosen ausgeführt werden, entsprechend der colossalen Dosis, die der Vergiftete zu sich nahm.

Selbstverständlich wird ein negatives Resultat bei den Versuchsthieren noch keineswegs die Unmöglichkeit des Auftretens von Quecksilberalbuminatkrystallen beim Menschen beweisen. Sollten aber Krystalle dieser Art wieder in den Gefässen gefunden werden, dann wird es viel leichter sein, die Natur derselben nicht an mikroskopischen Schnitten, worauf ich angewiesen war, sondern am Blute selbst zu studiren. Dann wird es auch möglich sein, noch die Frage zu entscheiden, ob diese Krystalle intravital oder vielleicht postmortal oder endlich erst bei der Härtung auftreten. Die Vivisection moribunder vergifteter Thiere wird, falls sie postmortal Krystallbildung zeigen, darüber ja sofort Aufschluss geben.

Der einzige, von mir bis jetzt ausgeführte Versuch nur mit Sublimat an einem Hunde ergab in Bezug auf Krystallbildung ein negatives Resultat. Trotzdem ich dem Thiere, entsprechend seinem Körpergewichte, eine grosse Dosis Sublimat per os einführte, lebte es nachher noch fast 4 Tage. Es war schon a priori zu erwarten, dass, da der Tod bedeutend später, als im Unglücksfalle eintrat, auch der Befund different sein würde. Die mikroskopisch-anatomische Untersuchung ergab in der That nichts von Krystallen. Auch bei nachheriger Darreichung von Schwefelkalium traten bei einem zweiten Hunde keine Krystalle auf. Weitere in Görbersdorf anzustellende Versuche sollen die Frage, so hoffe ich, klären.

---

[1]) M. Nencki, Ueber das Parahämoglobin. Arch. f. experiment. Pathologie und Pharmakologie Bd. 20. 1886.

III.

Bacteriologische Untersuchungen über die Wirksamkeit des Formalins zur Desinfection von Wohnräumen.

Von

Dr. **Alfred Moëller,**

Vorstand des bacteriologischen Laboratoriums der Dr. Brehmer'schen Heilanstalt für Lungenkranke.

In Anbetracht der Bedeutsamkeit der Desinfection unserer Krankenzimmer habe ich auf Anregung meines Chefs, des Professor Kobert, eingehende Untersuchungen über die antibacterielle Wirksamkeit der Formalindämpfe angestellt. Ich gebrauchte zur Entwickelung der Formaldehyddämpfe das feste polymerisirte Formaldehyd (Trioxymethylen) in Pastillenform in Schering's Formalin-Desinfectionslampe.

Bei meinen Versuchen nahm ich stets soviel Formalinpastillen (à 1 g), dass je $1^1/_2$—2 Pastillen auf je 1 cbm Inhalt des betreffenden Zimmers kamen. Ferner sorgte ich für festen, luftdichten Verschluss der Fenster, Thüren (Schlüsselloch mit Watte fest verstopft) und Kamine resp. Ventilationsvorrichtungen. Nach 36 Stunden nahm ich die Testobjecte behufs Prüfung heraus. Unangenehm reizend auf die Schleimhäute des Menschen, besonders auf die Conjunctiven, wirkten beim Betreten des Zimmers die Dämpfe.

Um zu beobachten, ob letztere bei längerem Einwirken auf die Schleimhäute nachtheilig sind, liess ich an 4 auf einander folgenden Tagen 6 Meerschweinchen in dem Desinfectionszimmer frei umherlaufen. Selbige waren nach Ueberstehen der Procedur ganz munter und hatten jedesmal das ins Zimmer gestreute Futter gänzlich aufgefressen und blieben auch nachher ganz wohl.

Ich habe bei meinen Versuchen mich bemüht, möglichst natürliche Verhältnisse nachzuahmen und in der I. Versuchsreihe als Testobject tuberculöses Sputum benutzt: a) Sputum allein, b) Sputum auf Gazestreifen; in der II. Versuchsreihe: a) Staub von Biblio-

theksbüchern, b) Staub aus Krankenzimmern, c) Reinculturen von den Mikroorganismen, die ich in unserer Krankenzimmerluft gefunden; d) Reinculturen von den Mikroorganismen, die sich im hiesigen Wasser vorfinden; in der III. Versuchsreihe: a) Rachenschleim eines diphtheriekranken Kindes, b) Reinculturen vom Diphtheriebacillus, Staphylococcus pyogenes aureus, albus und citreus, Streptococcus pyogenes, Diplococcus, Bacterium coli und Rosahefe.

I. Versuchsreihe.

A. Tuberculöses Sputum (Gaffky Nr. VIII). Von diesem wurden

a) 6 ccm einem Meerschweinchen (I 570 g) intraperitoneal injicirt. Nach 15 Tagen, 375 g, Exitus letalis. Section: Netz zusammengerollt mit zahlreichen grossen und kleinen Knoten, Milz sehr gross mit Knötchen besetzt; Leber stark hyperämisch, mit zahlreichen Knötchen besetzt. Mesenteriale Lymphdrüsen geschwollen. Ueberall in diesen Organen zahlreiche Tuberkelbacillen. Lunge normal. Also typische Tuberculose der Bauchorgane.

b) 12 ccm desselben Sputums wurden theils auf dem Erdboden des Zimmers, theils an die Wand gestrichen und theils als dünner Belag am Glase hängen gelassen.

Nach der Desinfection des Zimmers das eingetrocknete Sputum wieder gesammelt, mit H_2O verrieben und 2 Meerschweinchen (II 520 g, III 480 g) intraperitoneal injicirt. Nach 6 Wochen (II 540 g, III 470 g) beide sehr munter, getödtet. Section: normaler Befund.

B. Tuberculöses Sputum (Gaffky Nr. VIII) wurde auf 10 sterilisirte Gazestreifen geschmiert und trocknen gelassen. Dann 4 Streifen mit 8 ccm H_2O verrieben und dieses Extract 2 Meerschweinchen (IV 465 g, V 510 g) intraperitoneal injicirt. Am nächsten Morgen Meerschweinchen IV im Stall todt gefunden. Nach 21 Tagen Meerschweinchen V Exitus letalis. Section: typische Tuberculose der Bauchorgane.

Eine Platinspirale (0,025 ccm) dieses Extractes wurde mit Gelatine gemischt zur Platte gegossen. Nach 24 Stunden bei 21° ergiebiges Wachsthum auf den Platten, besonders viel Staphylokokken.

Die anderen 6 Streifen wurden am Boden, auf Stühlen, an der Zimmerdecke, zwischen Gardinen angebracht und nach der Desinfection mit sterilen Pincetten in sterile Petrischaalen gethan und dann in der Reibschaale mit 8 ccm H_2O extrahirt, 2 Meerschweinchen injicirt (VI 610 g, VII 480 g). Nach 3 Wochen Meerschweinchen VII todt. Section ergab Tuberculose der Bauchorgane und der Lungen (also war das Thier wahrscheinlich schon vorher krank gewesen). Nach 3 Wochen ist Meerschweinchen VI 635 g, nach 6 Wochen 650 g, munter, getödtet. Keine Spur von Tuberculose.

Eine Platinspirale (0,025 ccm) dieses Extractes mit Gelatine zu einer Platte gegossen: 2 Colonien Staphylococcus pyogenes albus. Eine Spirale in Bouillon geimpft: Nach 7 Tagen bei 37° steril.

II. Versuchsreihe.

A. Staub von Bibliotheksbüchern aus der Anstalt, die viele Jahre hindurch benützt worden sind. Aufschwemmung von Staub, mit sterilisirten Wattebäuschen von 25 Büchern abgewischt und in 10 ccm Bouillon vertheilt; hiervon 1/2 ccm mit Gelatine gemischt zur Platte gegossen: nach 48 Stunden bei 21° 2668 Colonien, also im ganzen Staub 53 360 Colonien (darunter viele Schimmelpilze, Penicillium glaucum).

Ferner 6 ccm einem Meerschweinchen (VIII 350 g) intraperitoneal injicirt. Nach 6 Wochen 372 g, getödtet: Milz geschwollen, mit Knötchen besetzt; ebenso Leber; in diesen Organen Tuberkelbacillen spärlich nachzuweisen.

Nach der Desinfection (25 Bücher wurden aus einander gebreitet hingestellt) Staub von 25 Büchern, mit Watte aufgewischt in Bouillon vertheilt und

a) Gelatineplatte gegossen: Nach 5 Tagen bei 21° kein Wachsthum, aber zahlreiche Schimmelpilz (Penicillium glaucum).

b) Bouillon nach 7 Tagen bei 37°: steril.

Ferner 5 ccm der Bouillonaufschwemmung einem Meerschweinchen (IX 500 g) intraperitoneal injicirt. Nach 6 Wochen (545 g) munter, getödtet. Section: normaler Befund.

B. Staub aus einem bisher von einem Phthisiker bewohnt gewesenen Zimmer. Ich machte 50 etwa 1 m lange Striche mit 2 sterilen Wattebäuschen an Fussboden, Bettstelle und (angespeiter) Wand am Bett. Aufschwemmung in 10 ccm Bouillon. 6 ccm einem Meerschweinchen (X 610 g) intraperitoneal injicirt. Nach 6 Wochen (600 g) getödtet. Section: 1 grosser Knoten im Netz. Milz und Leber geschwollen. In Milz spärliche Tuberkelbacillen nachzuweisen.

1 Spirale (0,025 ccm) zur Gelatineplatte gegossen. In 48 Stunden bei 21°: in 1 ccm 12 180 Colonien.

Nach der Desinfection an entsprechenden Stellen Staub aufgewischt und in Bouillon vertheilt.

6 ccm einem Meerschweinchen (XI 575 g) injicirt. Nach 6 Wochen (650 g) munter, getödtet. Section: nichts Abnormes zu finden.

1 Spirale (0,025 ccm) zur Gelatineplatte gegossen, ergiebt nach 48 Stunden bei 21°: steril.

1 Spirale in Bouillon. Nach 2 Tagen: Trübung, auf der Oberfläche festes, grauweisses Häutchen; bewegliche Stäbchen (Kartoffelbacillen).

Je 5 Gazestreifen wurden bestrichen mit Reinculturen der Mikroorganismen unserer Krankenzimmerluft, sowie 5 Gazestreifen mit Reinculturen der von Hofrath Dr. Ucke und mir im hiesigen Wasser gefundenen Organismen.

Alle Gazestreifen erwiesen sich nach der Desinfection als steril, bis auf 2; einer ergab in Bouillon wieder den Kartoffelbacillus, der andere (Bacillus fluorescens liquefaciens) ergab auf Gelatine wieder sein charakteristisches Wachsthum.

(Bei einem anderen Versuche mit den Luft- und Wasserbacterien

wuchs letzterer Bacillus nicht mehr, dagegen jetzt Micrococcus aurantiacus. Ich habe beide letztere Organismen wegen ihrer zeitweiligen Widerstandsfähigkeit gegen Formalin bezüglich ihrer Pathogenität geprüft; beide erwiesen sich bei Impfungen an Meerschweinchen und Tauben als ungefährlich.)

Bei dieser Versuchsreihe machte ich auch vergleichende Untersuchungen über die Anzahl der Lebewesen auf Tapete und Kalkwand und fand die Anzahl der Bacterien auf der gleich grossen glatt mit Kalk bestrichenen Wand nur 1/8 von derjenigen auf der Tapete. Nach der Desinfection erwies sich der abgekratzte Kalk als völlig steril.

III. Versuchsreihe.

Diese Reihe betraf

a) den mit sterilem Wattebausch aufgefangenen Rachenschleim eines diphtheriekranken Kindes, aus dem ich auf Blutserum Reinculturen von Löffler'schen Bacillen züchtete. Daneben impfte ich Glycerinagar, auf dem zahlreiche andere Bacterien wuchsen.

Einen Theil des Rachenschleims strich ich auf Gazestreifen und legte sie auf die Kommode des Zimmers.

Nach der Desinfection erwies sich der Bouillon mit den Gazestreifen nach 7 Tagen bei 37° als steril. Nur Penicillium glaucum schwamm wieder oben.

b) Reinculturen (Gazestreifen theils mit Condenswasser im Agar, theils mit Bouillonculturen getränkt). Mit diesen Reinculturen habe ich 3mal die gleichen Versuche unternommen. Auch hier befestigte ich die Streifen theils oben, theils in der Mitte, theils unten im Zimmer. Controllproben habe ich stets vorgenommen. Auch habe ich nach Dr. H. Aronson öfters nach der Desinfection die Streifen zwecks Entfernung von etwa noch anhaftendem und entwickelungshemmendem Formaldehyd in dünner Ammoniaklösung gewaschen. Um diese Procedur wiederum als unschädlich für Bacterienwachsthum zu beweisen, habe ich nicht in dem desinficirten Zimmer gewesene bacterienhaltige Streifen mit gleicher Ammoniaklösung behandelt, wobei nachherige Prüfung stets reichliches Wachsthum ergab. Ich beobachtete auch hier die mit sterilen Instrumenten in Bouillon gebrachten Gazestreifen wenigstens eine Woche lang.

Nach der Desinfection erwies sich der Gazestreifen, getränkt mit

Diphtheriebacillen als steril,
Diplokokken als steril,
Streptococcus pyogenes als steril,
Staphylococcus pyogenes aureus als steril,
Staphylococcus albus[1]) als steril,
Staphylococcus citreus als steril,
Bacterium coli als steril,
Rosahefe[2]) als steril.

---

[1]) Staphylococcus pyogenes albus erschien 1mal bei Streptococcus, 2mal bei Staphylococcus wieder; doch bei der so grossen Verbreitung des albus in der Luft kann man dieses für Luftverunreinigung halten.

[2]) Aus Tuberculin R gezüchtet.

Soweit erstreckten sich meine bacteriologischen Untersuchungen. Ihr Ergebniss kann — besonders bezüglich des Tuberculoseerregers, wie ja die Thierversuche bewiesen — als ein wohl günstiges betreffend die Wirksamkeit des Formalins zur Desinfection von Krankenräumen bezeichnet werden, wozu noch die überaus einfache Handhabung des Apparates kommt, die es ermöglicht, überall in kurzer Zeit die Desinfection vorzunehmen.

Meine Versuche sind gänzlich unabhängig von denen gemacht, welche brieflichen Nachrichten der Chemischen Fabrik auf Aktien (vorm. E. Schering) zufolge soeben von Buchner in München, Flügge in Breslau, Eli Grimes in Iova (Nordamerika) und anderen angestellt worden sind. Es freut mich trotzdem, eine gute Uebereinstimmung mit jenen constatiren zu können.

Görbersdorf im November 1897.

IV.

Ueber physiologische und pathologische Siderose.

Von

Dr. med. **Sigmund Lipski,**

prakt. Arzte in Wilna.

Mit 1 farbigen Tafel.

Die nachstehende Arbeit wurde unter Prof. Kobert ausgeführt, dem ich auch das Thema dazu verdanke. Dieselbe entstand 1893 bis 1895 und erschien 1896 als Dorpater Dissertation. Ich bitte mit Rücksicht darauf es zu entschuldigen, wenn die Literatur der letzten zwei Jahre nicht genügend Berücksichtigung gefunden hat.

I. Historisches.

Das Eisen ist zwar nur in geringer Menge im menschlichen und thierischen Organismus vorhanden; es hat jedoch bekanntlich eine sehr grosse Bedeutung für das Leben, da der Blutfarbstoff der meisten Thierclassen Eisen enthält. Darum wurde auch die Frage über die Aufnahme, Ausscheidung und Ablagerung des Eisens im Organismus von vielen Autoren, wie von Mayer[1]), Wichert[2]), Socin[3]), Jacobj[4]), Glaeveke[5]), Kunkel[6]), Zaleski[7]), Gottlieb[8]), Kobert[9]), Bunge[10]) u. A., nach verschiedenen Richtungen hin discutirt. Dessen ungeachtet ist diese Frage bis jetzt noch lange nicht als vollkommen abgeschlossen zu betrachten.

Die Art und Weise der Ablagerung und Ausscheidung des Eisens wurde im Ganzen und Grossen auf zweierlei Weise von den Autoren untersucht. Die meisten haben das Eisen künstlich in den Organismus eingeführt, um die Ablagerung desselben in den Organen, sowie

die Ausscheidung der Se- und Excrete nachzuweisen. Auch im pharmakologischen Institute zu Dorpat sind unter Prof. Kobert eine Reihe solcher Untersuchungen, wie z. B. von Kumberg[11]), Busch[12]), Anselm[13]), Samojloff[14]), Stender[15]), A. Lipski[16]) u. A., angestellt worden. Die erwähnten Autoren kamen zu dem Schlusse, dass künstlich eingeführtes Eisen sich in der Leber, Milz und im Knochenmark ablagere, sowie dass der grössere Theil des normalen Eisens des Organismus vom Säugethier durch den Darm, der kleinere mit der Galle und dem Urin ausgeschieden wird.

Verhältnissmässig nur wenige Forscher haben die Eisenablagerung in den Organen normaler Thiere und Menschen, also ohne künstliche Eisenzufuhr, untersucht. Zu den letztgenannten gehört H. Nasse[17]), welcher Milz und Knochenmark verschiedener gesunder Thiere untersuchte und dabei fand, dass die Eisenablagerung in diesen beiden Organen bei verschiedenen Thierarten sich verschieden zeigte. Am reichsten fand er sie in der Milz und im Knochenmark alter, aber sonst normaler Pferde; bedeutend weniger war dieselbe in diesen beiden Organen bei anderen Thieren ausgesprochen. Das Eisen war meistens in Form von Körnchen von verschiedener Grösse in diesen Organen abgelagert.

Wicklein[18]) in Dorpat untersuchte den Eisengehalt der normalen Hundemilz und fand, dass derselbe innerhalb sehr weiter Grenze schwanke, und dass das Eisen meistens in körniger Form abgelagert sei.

Zaleski[19]), Schneider[20]), Stender (l. c.) u. A. haben nachgewiesen, dass die normale Leber von Menschen und verschiedenen Thieren, wenn nicht immer, so doch oft, auf die makrochemische Eisenreaction reagirt; jedoch enthielten solche normale Lebern bei mikrochemischer Reaction trotzdem nur Spuren von sichtbarem Eisen.

Die Eisenablagerung in menschlichen Organen bei krankhaften Zuständen wurde zuerst von Quincke[21]) im Jahre 1876 untersucht. Unter zehn Fällen von perniciöser Anämie fand dieser Forscher drei mit starker Eisenablagerung in der Leber. Er sprach darum die Vermuthung aus, dass das Wesen der perniciösen Anämie in diesen Fällen vielleicht in dem gesteigerten Untergang rother Blutkörperchen zu suchen sei. Darauf hat Quincke[22]) im Jahre 1877 noch elf Fälle von perniciöser Anämie untersucht und fand wieder in einigen derselben eine reichliche Eisenablagerung in der Leber. Im Jahre 1880 hat Quincke[23]) wiederum in drei Fällen von perniciöser Anämie Eisenablagerung und zwar in Leber, Milz und Knochenmark gefunden. Er zuerst nannte diese vermehrte Eisenablagerung der Organe Siderosis. In der Leber fand dabei Quincke nach Schwefelammoniumbehandlung der mikroskopischen Schnitte die Peripherie der Leberläppchen fast immer dunkler als das Centrum gefärbt. Die schwarzgrüne Färbung wurde durch feine intensiv schwarzgrüne, im centralen Theil der Leberzellen liegende Körnchen bedingt. In den Capillaren sah er schwarzgrüne Körnchen von 1—2 μ Grösse in Conglomeraten, die nach dem genannten Autor als weisse Blutkörperchen zu betrachten sind. In der Milzpulpa fand Quincke dieselben Körnchen, wie in der Leber; im Knochenmark war das Eisen nur in einem Falle von perniciöser Anämie in Form schwarzgrüner feiner Körnchen

in den Zellen angehäuft. Das Gleiche konnte Quincke in einem Falle in den gewundenen Canälchen der Nieren nachweisen.

1881 hat Peters[24]) auf Quincke's Veranlassung das Material von 77 Sectionen untersucht und fand dabei 17 mal kein Eisen in den Organen, 27 mal Eisenablagerung in der Milz und im Knochenmark und 33 mal Eisenablagerung in der Leber, Milz und im Knochenmark. Die von ihm untersuchten Organe stammten von Menschen, die an Marasmus oder einer chronischen Krankheit zu Grunde gegangen waren.

Im Jahre 1883 hat Quincke[25]) bei künstlicher Plethora, welche an Hunden durch reichliche Bluttransfusionen in die Bauchhöhle hervorgerufen worden war, eisenhaltige weisse Blutkörperchen nachgewiesen. Diese treten etwa in der vierten Woche nach der Transfusion namentlich in den Lebercapillaren auf und nehmen dann allmählig wieder an Zahl ab. Bei jungen, noch wachsenden Thieren geht diese Aufspeicherung des Eisens in den Leukocyten der Lebercapillaren schneller vorüber. Quincke schloss daraus, dass das Eisen zur Blutbildung verwendet wird. Natürlich sprechen seine Beobachtungen aber auch nicht gegen die Annahme, dass das abgelagerte Eisen bei jungen Thieren schneller zur Ausscheidung (durch den Darm) kommt als bei alten.

Meine Aufgabe war es, die Angaben Quincke's, welche für alle Zeiten grundlegend bleiben werden, an hiesigem Material nachzuuntersuchen und zu erweitern.

II. Ueber den Modus der Eisenabspaltung aus dem Blute.

Bevor ich auf die Methode des makro- und mikrochemischen Eisennachweises genauer eingehen kann, erlaube ich mir folgende Fragen zu erörtern: „Auf welche Weise wird das Eisen aus dem Blute ausgeschieden?“ und „In welcher Form finden wir das Eisen im menschlichen und thierischen Organismus abgelagert?“ Um einen Einblick in das Wesen der Blutzersetzung zu gewinnen, halte ich es für nöthig, zunächst das Hämoglobin und seine Derivate einer kurzen Besprechung zu unterziehen.

Die im Blute circulirenden rothen Blutkörperchen bestehen bekanntlich aus einem äusserst blassen, durchsichtigen Protoplasma: dem Stroma, welches mit dem eisenhaltigen rothen Blutfarbstoff, dem Hämoglobin resp. dem Oxyhämoglobin, in einer complicirten Verbindung steht; die letztere wird als Phlebin resp. Arterin bezeichnet.

Beim Untergange der rothen Blutkörperchen kommt eine Zersetzung derselben zu Stande, wobei das Arterin resp. Phlebin in Stroma und Oxyhämoglobin resp. Hämoglobin zerfällt, indem das O_2Hb resp. Hb im Plasma des Blutes sich auflöst. Der auf solche Weise gelöste Blutfarbstoff geht dann weiter in Methämoglobin über. Obgleich das Methämoglobin die gleiche Menge Sauerstoff, wie das Oxyhämoglobin enthält, unterscheidet es sich doch von dem Oxyhämoglobin dadurch, dass die Sauerstoffverbindung im Oxyhämoglobin eine lockere

und auf diese Weise zur Athmung gut geeignet ist; im Methämoglobin aber ist die Sauerstoffverbindung eine feste, so dass sie dem Respirationsprocess nicht dienen kann. Das Methämoglobin bildet sich meist aus gelöstem Blutfarbstoff und nur selten innerhalb der Blutkörperchen.

Wie das Methämoglobin eine Modification des Oxyhämoglobins darstellt, so bildet sich unter Umständen in Präparaten, namentlich unter Einwirkung von absolutem Alkohol, auch eine Modification des Hämoglobins, die quantitativ genau so wie Hämoglobin zusammengesetzt ist und von Nencki[26]) als Parhämoglobin oder Parahämoglobin bezeichnet worden ist, von Hoppe-Seyler[27]) dagegen als eine Pseudomorphose bezeichnet wird. Dem sei wie ihm wolle; unter allen Umständen muss der Mikroskopiker mit dieser Substanz vertraut sein, wenn er nicht grobe Irrthümer begehen will. Ich stimme daher Prof. Kobert[28]) durchaus bei, wenn er für die Pharmakopathologie das Parhämoglobin unbedingt als eine Bildung sui generis hinstellt. Das Parhämoglobin ist in Wasser ganz unlöslich und hat eine Neigung, sich bei Einwirkung von Alkohol auf bluthaltige anatomische Präparate in Krystallform auszuscheiden, namentlich falls die Blutkörperchen durch pathologische Einflüsse etwas angegriffen sind. Gelegentlich können sich jedoch auch aus dem nicht gelösten scheinbar normalen Blute bei ungeschickter Behandlung solche Krystalle bilden. Ich verweise betreffs des Parhämoglobins auf die mit Abbildungen versehenen Angaben von Kuno von Bunge[29]). Hier sei nur betont, dass das Auftreten solcher Parhämoglobinkrystalle in mikroskopischen Präparaten zuweilen zu falschen Schlüssen auf etwaige intra vitam vorhanden gewesene pathologische Veränderungen führen kann.

Bei Blutzersetzung, beim Eintrocknen des Blutes, bei ungeschickter Conservirung von anatomischen Präparaten, bei Einwirkung starker Alkalien oder Säuren etc. etc. spalten sich die oben erwähnten Stoffe, also das Arterin, Phlebin, Hämoglobin, Oxyhämoglobin, Parhämoglobin und Methämoglobin in einen farblosen Eiweisskörper, Globulin, und einen eisenhaltigen Farbstoff, Hämatin, welch letzteres beim Menschen und allen Thieren identisch zu sein scheint. Wenn das eingetrocknete Blut mit Eisessig und etwas Kochsalz erhitzt wird, so bilden sich kleine rhombische Krystalle, die seit 1852 bekannten Häminkrystalle von Teichmann[30]), welche Hoppe-Seyler[31]) als Chlorhämatin bezeichnet, über die jedoch Nencki[32]) eine abweichende Ansicht hat.

Bei Behandlung des Hämatins mit CNK und Schwefelammonium entsteht ein sauerstoffärmeres Derivat des Hämatins, nämlich das purpurrothe Hämochromogen von Hoppe-Seyler[33]). Verdünnte Säuren in alkoholischer Lösung entziehen dem Hämochromogen das Eisen, und es entsteht das luftbeständige eisenfreie Hämatoporphyrin, welches auch aus Hämatin durch Einwirkung von starken Säuren von Hoppe-Seyler[34]) gewonnen wurde und welches von Nencki[35]) in Krystallform dargestellt worden ist. Nach Nencki und Sieber[36]) ist das Hämatoporphyrin dem Bilirubin isomer.

Wenn das Blut ausserhalb des Kreislaufes in lebendem Körper stagnirt, so zersetzt es sich unter tiefgehender Spaltung. Der eine der sich dabei bildenden Spaltungskörper ist Eisenoxyd, der andere, also eisenfreie, bildet die zuerst von Virchow[37]) im Jahre 1847 beschriebenen Hämatoidinkrystalle. Sie sind dem Bilirubin zum Ver-

wechseln ähnlich, ja wohl damit identisch. Ob das Eisen auch schon im circulirenden normalen Blute aus den rothen Blutkörperchen freigemacht werden kann, ist fraglich. Ich verweise darüber auf das unten Folgende, sowie auf die Untersuchungen von Joh. Tirmann (in Bd. II dieser Veröffentlichungen).

Nachdem wir die Blutzersetzung und die Art und Weise, wie das Eisen aus dem stagnirenden Blute abgeschieden wird, besprochen haben, wollen wir zusehen, in welcher Form wir das Eisen im menschlichen und höheren thierischen Organismus vorfinden. Wir finden hier das Eisen in zweierlei Form:

I. Festgebundenes Eisen der Wirbelthiere und des Menschen.

1. Im Blutfarbstoffe und seinen Zerfallsproducten, also im Arterin, Phlebin, Hämoglobin, Oxyhämoglobin, Parhämoglobin, Methämoglobin, Hämatin, Hämin und Hämochromogen.

2. In der Leber hat Zaleski[38]) ein derartiges Eisen in dem von ihm benannten Hepatin nachgewiesen.

3. Marfori[39]) und Schmiedeberg[40]) rechnen noch eine zweite Leber-Eisenverbindung hierher, welche Schmiedeberg aus der frischen Schweinsleber gewonnen hat. Sie soll mit einem künstlich von ihm dargestellten Handelspräparate, dem Ferratin, identisch sein. Dies ist jedoch wohl nicht der Fall, denn das Eisen des Handelsferratins ist nicht so fest gebunden.

4. Das Milcheisen, aus dem der Säugling seinen Eisenbedarf deckt, nachdem der embryonal aufgespeicherte Eisenvorrath aufgebraucht ist.

5. Das echte Hämatogen, welches Bunge[41]) aus dem Hühnereidotter dargestellt hat und das nicht mit dem käuflichen Hämatogen zu verwechseln ist, welches aus Blut gewonnen wird und keine einheitliche Substanz ist.

6. Im Harn ist ebenfalls ein fest gebundenes, noch unbenanntes Eisen enthalten, welches wir als normales Harneisen bezeichnen wollen. Es wurde namentlich von Damaskin[42]) und von Jolles untersucht und findet sich nach ersterem kaum zu einem Milligramm im Liter Harn, nach letzterem reichlicher.

II. Lockergebundenes Eisen der Wirbelthiere und des Menschen.

1. Physiologisches Vorrathseisen, d. h. eine lockere Verbindung von Eisenoxyd und von Oxydul mit einem uns nicht näher bekannten Eiweisskörper. Es kann namentlich in der Milz und im Knochenmark vorkommen.

2. Das Hämosiderin der Pathologen, welches sich namentlich in der Leber finden kann. In der Leber sind dann also mindestens zwei verschiedene Eisenarten neben einander enthalten.

Mit unseren gewöhnlichen mikrochemischen Reactionen sind wir nur das lockergebundene Eisen direct nachzuweisen im Stande; deswegen kommt nur das letztere in den vorliegenden Untersuchungen in Betracht. Ueber den Nachweis des festgebundenen wird eine spätere Arbeit von Schmelzer (in diesen Veröffentlichungen) berichten.

Wenn wir in den menschlichen und thierischen Organen durch mikrochemische Reactionen Eisen direct nachweisen können, handelt es sich, wie Quincke's Untersuchungen darthun, meist um eine stattgefundene Blutzersetzung; auch ich habe dies durch meine Arbeit nachweisen können. Ob diese Blutzersetzung durch Inanition, Bacterien, nicht bacterielle Krankheiten, durch Gifte, durch physiologische Einschmelzung abgenutzter rother Blutkörperchen oder sonst etwas hervorgerufen ist, ist für den Process der Eisenabspaltung ganz gleichgültig; auf mikroskopischem Wege können wir nur die Thatsache feststellen, dass eine Zersetzung stattgefunden hat, aber nur selten, wodurch sie bedingt war.

Ueber die Frage, ob die Hämatolyse resp. Hämatocytolyse im Blute selbst oder in den blutbildenden Organen stattfindet, gehen

die Ansichten der Autoren aus einander. So hat Latschenberger[43]) eine Bildung von Gallenfarbstoffen aus Hämoglobin durch den Zerfall des letzteren ausserhalb der Leber im Organismus des Pferdes beobachtet, wobei der genannte Autor neben diesen Farbstoffen stets noch dunkel gefärbte eisenhaltige Pigmente fand, welche Neumann[44]) auch in Blutextravasaten und Thromben bei Menschen auffand und als „Hämosiderin" beschrieben hat. Die Pigmente der Schale vieler Vogeleier dürften sich unter Eisenabspaltung aus dem Blute bilden, welches sich aus den geplatzten Graaf'schen Follikeln der Ovarien in die Tuben ergiesst.

Nach einer grösseren Reihe von Arbeiten, welche in Dorpat von Dr. Stadelmann[45]) und zum Theil von H. Gorodecki[46]) unter ihm angefertigt worden sind, kommt Blutzersetzung mit folgender Gallenfarbstoffbildung aus Hämoglobin im Blute, nur falls dieses aus der Circulation ausgeschaltet wird, vor; im Uebrigen geht die Gallenfarbstoffbildung immer in der Leber vor sich. Zu dieser Ansicht stimmen sehr viele bekannte Thatsachen.

So beobachteten Minkowski und Naunyn[47]) bei mit Arsenwasserstoff vergifteten Gänsen in den Lebercapillaren zahlreiche Zellen, welche ein eisenhaltiges und ein eisenfreies Pigment enthielten. Das eisenfreie Pigment hielten sie wegen der grünen Farbe, welche es nach der Härtung mit Sublimat annahm, für Gallenpigment. Daraus schlossen sie, dass die blutkörperchenhaltigen Zellen das Hämoglobin der rothen Blutkörperchen in Gallenpigment und ein eisenhaltiges Pigment spalten, und dass die erwähnten Zellen diese beiden Umbildungsproducte an die Leberzellen abtreten, welche sie mit der Galle ausscheiden. Nach Minkowski und Naunyn ist also Gallenbildung nur in der Leber möglich, denn bei entleberten Gänsen kommt der Icterus nach Arsenwasserstoffvergiftung nicht zu Stande. Bei den mit Toluylendiamin vergifteten Hunden und Kaninchen konnten Minkowski und Naunyn nur eisenhaltiges Pigment in den Zellen der Lebercapillaren nachweisen, während das Gallenpigment vollständig fehlte.

Auch Engel und Kiener[48]) haben bei Vergiftungen mit Toluylendiamin gefunden, dass bei dieser Vergiftung eine Ablagerung eines eisenhaltigen Pigments in der Leber, Milz und im Knochenmark immer zu finden ist. Ein ebensolches Ergebniss, wie das ebenerwähnte, hat Mohrberg[49]) bei Cephalanthinvergiftung bekommen.

Kunkel[50]), der das aus Blutextravasaten stammende Eisen für Eisenoxydhydrat erklärt, betont es als eine Hauptaufgabe der Leukocyten, dass sie den Transport des Eisens besorgen.

Nach Quincke (l. c.) werden die im Zerfall begriffenen rothen Blutkörperchen von weissen Blutkörperchen (Leukocyten) und von Zellen der Milz und des Knochenmarkes aufgenommen und zerlegt. Ein Theil des in diesen Zellen freigewordenen Eisens wird zur Regeneration von neuen rothen Blutkörperchen verwendet, was er daraus schliesst, dass, wie oben schon erwähnt, bei jungen noch wachsenden Thieren die Aufspeicherung des Eisens in den Lebercapillaren schnell vorübergehe, weil es eben für Blutbildung verwendet werde. Ein anderer Theil werde von den Leukocyten aus der Milz fort und der Leber zugeführt und dort abgelagert, von wo es dann allmählig zur Ausscheidung gelange. Dieser Ansicht ist auch Peters. Ferner haben

Mott[51]) und Hunter[52]) bei perniciöser Anämie einen gleichen Befund der Ablagerung des Hämosiderins, wie es Quincke fand, in der Leber angegeben. Hunter ist der Ansicht, dass die Leberzellen kein Hämosiderin zu bilden im Stande sind; das Hämosiderin werde in die Leber aus der Milz und aus dem Knochenmark gebracht.

III. Methoden des makro- und mikrochemischen Eisennachweises in den Organen.

Man muss für unsere Zwecke hier makro- und mikrochemische Eisenreactionen unterscheiden. Beide dienen dazu, das lockergebundene Eisen in den Organen nachzuweisen, und unterscheiden sich hauptsächlich dadurch von einander, dass bei der makrochemischen Reaction auf ganze Organstücke, während bei den mikrochemischen Reactionen nur auf die einzelnen mikroskopischen Schnitte mit den Reagentien eingewirkt wird. Als Reagentien dienen das schon längst angewandte Schwefelammonium (für Oxyd- und Oxydulverbindungen); ferner Ferrocyankalium und Salzsäure, d. h. die sogen. Berlinerblaureaction (nur für Oxydverbindungen).

So viel mir bekannt, war J. Vogel[53]) der erste, der im Jahre 1845 zum directen Nachweis des Eisens in den Organen dieselben unmittelbar mit Schwefelammonium behandelte. Die gleiche Reaction wurde auch von Virchow (l. c.) im Jahre 1847 benutzt, aber er brauchte sie nur, um in der Asche einer pigmentirten Geschwürsnarbe Eisen nachzuweisen. Die eigentliche mikrochemische Reaction an thierischen Gewebstheilen hat Grohe[54]) zuerst im Jahre 1861 angewandt. Grohe brauchte die Berlinerblaureaction, um das Eisen in sogen. pseudomelanämischen, schwarz gefärbten Gewebstheilen nachzuweisen, welche hauptsächlich Schwefeleisen enthielten, das durch Verbindung des freigewordenen Eisens mit Schwefelwasserstoff entstanden war. Die ganze Anwendungsweise dieser Eisenreactionen zu mikroskopischen Zwecken hat Perls[55]) im Jahre 1867 ausführlich beschrieben. Er hat mit Hülfe von Ferrocyankalium und Salzsäure nachgewiesen, dass das braune „körnige“ Pigment hämatogenen Ursprungs und eisenoxydhaltig ist, während das krystallinische Virchow'sche Hämatoidin keine Eisenreaction giebt. Als Beweis dafür, mit welcher Correctheit die Reaction an eisenhaltigen, mikroskopischen Präparaten erfolgt, führt Perls Folgendes an: „Man kann an den nach oben angegebener Methode behandelten Häutchen, die von Blutpigment durchsetzt sind, durch Alkalien augenblicklich die blaue Färbung schwinden machen durch Zersetzung des Berlinerblau in Eisenoxyd und Ferrocyankalium, dann durch erneuerte Behandlung mit Ferrocyankalium und Salzsäure wiederum dieselbe Färbung herstellen und dieses Auswaschen und Färben, wie es scheint ad infinitum, wiederholen.“ Noch bei der zum dreissigsten Mal auf diese Weise wiederholten Färbung erhielt Perls genau dieselbe Anordnung der blauen Niederschläge, wie bei der ersten Färbung.

Die Perls'sche Methode des Eisennachweises haben fast alle Autoren angewandt, wie z. B. im Jahre 1868 Kulenkampf[56]) und Waldeyer[57]), im Jahre 1870 Langhans[58]); dann im Jahre 1871 Plósz[59]), darauf der ältere Nasse (l. c.) und Rosenstein[60]) im Jahre 1877, Quincke (l. c.) im Jahre 1876 und im Jahre 1880 Hecht[61]) und Hindenlang[62]), im Jahre 1881 Kunkel (l. c.), Stahel[63]) und Peters (l. c.), dann Glaeveke (l. c.) im Jahre 1883, ferner Naunyn und Minkowski (l. c.) und Zaleski[64]) im Jahre 1887. Dieselbe Methode benutzte auch Prof. Neumann (l. c.) im Jahre 1888 bei Untersuchungen der pathologischen Pigmente; wie schon oben erwähnt, nannte er das eisenhaltige gelbbraune Pigment „Hämosiderin“ zum Unterschied von dem eisenfreien Virchow-schen „Hämatoidin“. Zum Nachweis der Eisenresorption im thierischen Organismus wurde die erwähnte Perls'sche Methode vom Zoologen Schneider[65]) gebraucht. Nach der gleichen Methode arbeiteten im Dorpater pharmakologischen Institute auch Stender (l. c.), Samojloff (l. c) und A. Lipski (l. c.).

Obgleich viele Autoren die Berlinerblaureaction vorziehen, giebt es doch einige, die der Schwefelammoniumreaction den Vorzug geben, die ja gleichzeitig für Eisenoxyd und -oxydul gilt, was bei jener nicht der Fall ist. Zu den letzteren gehören Quincke, Peters, Glaeveke, Kunkel und Hecht. Der Hauptvorwurf, den Prof. Quincke gegen die blaue Färbung erhebt, betrifft die leichte Diffundirung des blauen Farbstoffes in das umgebende Gewebe. Gegen den von Quincke gemachten Vorwurf der leichten Diffusion des erzeugten Berlinerblau kann man sich doch durch passendes Verfahren, wie es Perls und Nasse genau angeben, schützen. Man kann nämlich nach vollendeter Färbung die Salzsäure aus dem Object mit Wasser ausziehen.

Sowohl die Schwefelammoniumreaction als die Berlinerblaureaction lassen sich makrochemisch und mikrochemisch ausführen. Ich gebrauchte, soweit es irgend möglich war, für meine Zwecke stets eine makrochemische und zwei mikrochemische Reactionen neben einander und controllirte auf solche Weise die eine Reihe meiner Untersuchungen durch die andere.

Die makrochemische Reaction führte ich so aus, dass ich kleine Stücke (1—2 cm im Durchschnitt) der Organe in Glasgefässe mit gleichen Theilen von Schwefelammonium und Alkohol einlegte, wobei sich die Organstücke, wenn sie eisenreich waren, sogleich grünschwarz färbten; bei geringerem Eisengehalt dauerte die Reaction länger, ca. 1/2 Stunde.

Die mikrochemische Reaction, welche an in absolutem Alkohol gehärteten und in Collodium eingebetteten Präparaten vorgenommen wurde, führte ich auf zweierlei Weise aus: ich wandte nämlich die Schwefelammonium- und die Berlinerblaureaction an.

Die Schwefelammoniumreaction wurde von mir ganz einfach folgendermassen ausgeführt: Ich brachte die 10—12 Mikra dicken Schnitte auf einen Objectträger, betupfte mit einigen Tropfen Schwefelammoniumalkohol und einem Tropfen Glycerin und untersuchte sie gleich darauf mikroskopisch, da auf solche Weise vorbereitete Präparate sich meist nur kurze Zeit halten. Nach einiger Zeit tritt nämlich — namentlich bei Belichtung — Oxydation des Schwefeleisens zu schwefel-

saurem Eisen und damit Entfärbung ein. Bei Anwesenheit von oxydischem oder von oxydulischem Eisen erscheint nach dem Zusatz von Schwefelammon das Eisen zunächst in Form von grünschwarzen Körnchen und Schollen, welche Schwefeleisen enthalten.

Die Berlinerblaureaction führte ich auf die Weise aus, dass die mikroskopischen Schnitte zuerst mit destillirtem Wasser ausgespült und dann etwa eine Stunde lang in 1,5%ige Ferrocyankaliumlösung gebracht wurden. Aus dieser Lösung kamen sie direct in 0,45%ige Salzsäurelösung auf 1—2 Minuten, worauf sie 5—10 Minuten gründlich mit destillirtem Wasser abgespült wurden. Ich färbte die Präparate sodann mit Alaunkarmin und behandelte sie weiter nach den üblichen Grundsätzen der mikroskopischen Technik. Unter dem Mikroskop erschien dann das vorhandene Eisen in Form von blaugefärbten Körnchen oder Schollen.

Um Verunreinigungen zu vermeiden, brauchte ich bei jeder Untersuchung frisch filtrirtes Reagens und benutzte ausschliesslich Glaspincetten. Bei auf diese Weise behandelten Präparaten erhielt sich die Berlinerblaureaction zwei Jahre lang unverändert. Das Mikroskop, dessen ich mich bediente, war von Reichert in Wien; unter der schwachen Vergrösserung ist meist Oc. 4 und Obj. 3, unter starker Vergrösserung Oc. 4 und Obj. 7a zu verstehen.

Ich untersuchte an der Hand obiger Methoden zuerst die Eisenablagerung in Organen von normalen gesunden Menschen und Thieren, dann die durch Ferratininjection erzeugbare und endlich die in Organen von Menschen und Thieren, welche an Krankheiten und blutzersetzenden Vergiftungen gestorben waren.

IV. Ueber physiologische Eisenablagerung.

Zuerst untersuchte ich diejenigen Organe, in welchen man den Untergang und die Neubildung der rothen Blutkörperchen vermuthet; nämlich: Leber, Milz und Knochenmark. Ausser diesen Organen untersuchte ich noch die Lymphdrüsen, die Nieren, die weiblichen Geschlechtsorgane (Ovarium und Uterus) und endlich die Placenta.

Die von mir untersuchten Organe stammten von einem erwachsenen gesunden Menschen, von einem gesunden neugeborenen Kinde und ausserdem von folgenden Thieren her: von Hund, Katze, Kalb, Pferd, Kuh und Ratte. Die Thiere wurden durch Verblutung aus der Vena jugularis getödtet.

Es erwies sich dabei Folgendes: Die Leber reagirte makroskopisch zwar meist mit Schwefelammonium, aber erst nach längerer Einwirkung desselben in concentrirtem Zustande auf kleinere und besonders auf zu Brei zerriebene Stücke. Bei mikrochemischer Reaction konnte ich weder auf Ferrocyankalium noch mit Schwefelammonium mehr als Spuren von lockergebundenem Eisen bei Menschen und Thieren in der normalen Leber nachweisen. Oft fehlten selbst diese. Uebereinstimmend sind also diese Resultate mit denen von Zaleski.

Die Milz dagegen verhielt sich sehr verschieden; so zeigte z. B. die normale Milz von einigen Katzen und Hunden eine deutliche makrochemische Reaction mit Schwefelammonium. Auch die mikrochemische Reaction mit Schwefelammonium und die mit Ferrocyankalium zeigte in diesen Fällen, dass das Eisen in Form von feinen Körnchen stellenweise frei im Gewebe, seltener gebunden an Leukocyten in der Milz vorhanden ist. Doch war der Eisengehalt in diesen Fällen sehr gering. In der Milz von anderen Katzen, Hunden und von Menschen konnte ich dagegen oft nicht einmal Spuren von Eisen mikrochemisch nachweisen. Diese Resultate sind im Allgemeinen übereinstimmend mit denen von Nasse und von Wicklein. Letzterer arbeitete unter R. Thoma.

Das Knochenmark verhielt sich auch ziemlich inconstant gegen die makro- und mikrochemischen Eisenreactionen. Bei der makrochemischen Reaction mit Schwefelammonium verfärbte sich das Knochenmark einiger Hunde und Katzen etwas grüngrau. Das Knochenmark von anderen Thieren und Menschen blieb dagegen bei den erwähnten Reactionen unverändert. Bei der mikrochemischen Reaction mit Schwefelammonium und mit Ferrocyankalium erwies sich, dass das Knochenmark der erstgenannten Katzen und Hunde Eisen in Form von kleineren Körnchen enthielt, jedoch war auch hier die Eisenmenge recht unbedeutend. Dagegen ergab die mikrochemische Eisenreaction des Knochenmarks von Katzen, Hunden, Pferden und Menschen, wo die makrochemische Reaction keine Verfärbung hervorrief, ein vollständig negatives Resultat.

Die Lymphdrüsen und Nieren von Menschen und von allen eben erwähnten Thieren zeigten bei der makro- und mikrochemischen Eisenreaction keine Spur von Eisen.

Es schien mir, einer Anregung von Prof. Kobert folgend, von Interesse, den Uebergang des Eisens von der Mutter zum Embryo zu verfolgen, da es bis jetzt noch nicht nachgewiesen ist, auf welchem Wege dieses Metall in den Embryo gelangt. Ich untersuchte daher die weiblichen Genitalien und Placenten vom Menschen, von der Ratte, Katze, dem Hund und der Kuh.

Es zeigte sich dabei Folgendes: In den von mir untersuchten Ovarien von Ratten gelang es mir mikrochemisch nachzuweisen, dass hier zu gewissen Zeiten entschieden Eisen vorhanden ist. Ich fand das Eisen theilweise feinkörnig frei, überwiegend aber an Leukocyten gebunden. Die letzteren befinden sich in der Rindensubstanz in der Nähe der Follikel und zwar grösstentheils in den Lymphgefässen, welche im Bindegewebe zwischen den Follikeln liegen. Fragen wir nach der Herkunft und Bedeutung des Ovarialeisens, so kann die Antwort wohl nur folgendermassen lauten: Bei der Bildung des Corpus luteum zersetzt sich ergossenes Blut. Der eisenfreie Spaltungskörper bildet den gelben Farbstoff, von dem das Gebilde seinen Namen hat; der eisenhaltige bedingt die von mir studirte Blaufärbung. Irgend eine Bedeutung für das Ei und für den Embryo hat dieses Eisen nicht. Es wird wohl später langsam durch Leukocyten beseitigt.

Im schwangeren Uterus von Hund und Ratte fand ich ein besonders interessantes Bild, nämlich, dass die stark erweiterten Lymphgefässe, welche zwischen der Muskelschicht und Schleimhaut

des Uterus gelagert sind, überfüllt mit eisenbeladenen Leukocyten waren.

Fig. 5 unserer Farbentafel, welche bei schwacher Vergrösserung gezeichnet ist, lässt einen durch Ferrocyankaliumreaction entstandenen blaugefärbten Ring erkennen, genau der Form des schwangeren Uterushornes der Ratte entsprechend. Die blauen Massen befinden sich in den zwischen der Organmuskulatur und der Mucosa befindlichen Lymphräumen. In geringerer Anzahl finden sich solche mit Eisen beladene Leukocyten auch in der mittleren Muskelschicht, welche sich ja bekanntlich von der äusseren nur durch grössere Blutgefässe unterscheidet, die die Muskelzüge aus einander drängen. Eine besondere Beziehung zu den Blutgefässen scheint nicht zu bestehen, da in der Nähe der Gefässe das Eisen nicht reichlicher anzutreffen ist als an anderen Stellen. Die äussere Muskelschicht enthält nur in der Nähe der Tuba Fallopii vereinzelte eisenbeladene Leukocyten. Unser Schnitt zeigt die Uebergangsstelle des Uterushornes in die Tuba Fallopii. Von der Tube sieht man im mikroskopischen Bilde nur den vom Uterushorne abgehenden Theil. Gerade hier sind die Lymphgefässe colossal erweitert und strotzen von eisenbeladenen Leukocyten, so dass ihre Grenzen, namentlich nach dem Uterus zu, vollständig verschwinden und die Leukocyten bei schwacher Vergrösserung blau- resp. grünschwarz gefärbte Haufen darstellen. Erst bei starker Vergrösserung treten die Zellgrenzen der Lymphgefässe etwas deutlicher hervor. In dem vom Uterushorn entfernter liegenden Theile der Tuba Fallopii sind die Grenzen der Lymphgefässe deutlich, enthalten aber nicht so reichlich eisenbeladene Leukocyten. Was die Leukocyten selbst anbelangt, so finden wir nur mehrkernige oder die letzteren wenigstens in Ueberzahl. Das Eisen in den Leukocyten ist in Form von gröberen und feineren Körnchen enthalten, welche hauptsächlich um die Kerne der Leukocyten gelagert sind. Ein entsprechendes Bild gab auch die Schwefelammoniumreaction; selbstverständlich war die Farbe der Leukocyten dabei grünschwarz.

Endlich wurden von mir die Placenten sammt den Eihäuten von Menschen und von Thieren, wie Katze, Hund, Kuh, untersucht; dabei stellte sich heraus, dass makrochemisch auf Schwefelammonium besonders die Hunde- und Katzeneihäute reagirten, indem sie zum Theil sich momentan grünschwarz färbten. Die Placenten von Frauen und von einer von mir untersuchten Kuh reagirten auf Schwefelammonium erst nach einer gewissen Zeit. Unter dem Mikroskope bemerkte man grünschwarze resp. blaue rundliche Körnchen in Lymphgefässen. Dass es wirklich Lymphgefässe sind, in denen man die mit Eisen beladenen Leukocyten sieht, unterliegt gar keinem Zweifel, da man neben den Lymphgefässen deutlich grössere und kleinere Blutgefässe wahrnimmt, die mit rothen Blutkörperchen ausgefüllt sind, unter denen es mir trotz sorgfältigster Besichtigung nicht gelang, eisenbeladene Leukocyten aufzufinden. An einzelnen Stellen sieht man an der Anheftungsstelle der Placenta an die Uteruswand in dem uterinen Gewebe eisenbeladene Leukocyten, welche vielleicht im Begriff sind in die dicht angrenzenden und deutlich hervortretenden placentaren Lymphgefässe hinüberzutreten. Den Uebergang selbst habe ich aber nicht wahrgenommen. Auch in den Chorionzotten der menschlichen Placenta fand ich bei der mikrochemischen Reaction mit Schwefelammonium und Ferrocyankalium das Eisen in grösseren und feineren Körnchen abgelagert, wobei die Hauptmenge sich an der Peripherie der Zotte befand.

Welche Folgerungen gestatten nun die zuletzt besprochenen mikroskopischen Ergebnisse des im Uterus und in der Placenta vorgefundenen Eisens? Wie schon oben erwähnt, nehmen einige Autoren, so Quincke, Peters, Hunter und andere an, dass die Einschmel-

zung rother Blutkörperchen hauptsächlich in der Milz und im Knochenmarke vor sich gehe. Dabei werde das freigewordene Eisen nach der Leber hingeschafft, um von dort aus allmählig zur Ausscheidung aus dem Organismus durch die Darmschleimhaut zu gelangen. Nach anderen Autoren kann die Leber selbst als der Ort der Hämoglobineinschmelzung angesehen werden.

Mir scheint es nun bei Berücksichtigung der von mir gefundenen Verhältnisse im Uterus und der Placenta, dass ein Theil des freigewordenen und von Leukocyten aufgenommenen Eisens beim schwangeren Thiere eben nicht durch den Darm nach aussen entleert wird, sondern in die Lymphgefässe des Uterus und der Placenta wandert. Wie die eisenbeladenen Leukocyten in die Gefässe des Uterus und der Placenta gelangen, habe ich nicht untersucht; ich kann es mir aber nicht anders vorstellen, als dass sie als Strasse dorthin zeitweise die Blutbahn benutzen, wie auch Samojloff das Hingelangen der eisenbeladenen Leukocyten von der Leber in den Darm nur unter Zuhülfenahme eines Wanderns in den Blutgefässen erklären zu können behauptet. Nur sehr mühsame weitere Versuche am lebenden Thiere können hier die Entscheidung bringen. Ebenso können nur sehr mühsame Schnittserien die Frage lösen, ob die eisenbeladenen Leukocyten aus dem mütterlichen Kreislauf in den kindlichen übergehen, oder ob nur ein Aneinanderlagern der eisenbeladenen mütterlichen und der eisenhungrigen kindlichen Leukocyten an der Grenzscheide zwischen mütterlichem und kindlichem Kreislauf stattfindet, wobei das Eisen von den beladenen auf die leeren Leukocyten übergeht. Ein Uebergang von Leukocyten aus dem mütterlichen Blute in das fötale ist nach Preyer[66]) als gewiss anzusehen, und dass diese dabei z. B. mit Fett beladen sein können. Jedenfalls kann ich behaupten, dass diesseits und jenseits der Grenzscheide grosse mehrkernige eisenbeladene Leukocyten liegen, die zum Verwechseln ähnlich aussehen.

Eine weitere wichtige Ueberlegung, die sich an die Betrachtung der Uterus- und Placentapräparate anschliesst, ist die, dass wir hier doch unzweifelhaft locker gebundenes Eisen vor uns haben. Es kann aber keinem Zweifel unterliegen, dass dieses Eisen vom Embryo verwendet wird zum Aufbau von Hämoglobin. Wir haben also hier einen Beweis dafür, dass thatsächlich unter Umständen das locker gebundene Eisen in Hämoglobin umgewandelt werden kann. Bekanntlich hat Quincke von Anfang an die Bildung von Hämoglobin aus locker gebundenem Eisen behauptet. Die dafür beigebrachten Beweise sind jedoch nicht so zwingend, dass nicht von anderer Seite das Gegentheil behauptet werden konnte. Ich meinerseits möchte mich dahin aussprechen, dass der Embryo der Säugethiere zu diesem schwierigen Aufbau von Hämoglobin aus locker gebundenem Eisen wohl befähigt ist; ob aber das ausgewachsene Thier und der geborene Mensch, namentlich nach den Kinderjahren dazu auch oder eben so gut als der Embryo im Stande ist, ist nach meiner Beobachtung am Uterus noch keineswegs bewiesen. Es giebt Beispiele genug dafür, dass der Embryo zu Leistungen — ich erinnere nur an die Regeneration — befähigt ist, die nach der Geburt verloren gehen. Ich erwähne als solche, dass beim Embryo, namentlich in der ersten Zeit, die Fähigkeit das Hämoglobin und Blut-

körperchen zu bilden z. B. alle Gewebe, welche vom Mesoderm stammen, besitzen, während später wohl nur das Knochenmark die Fähigkeit, rothe Blutkörperchen zu bilden, unbestritten besitzt. Unter allen Umständen dürfte für den erwachsenen Menschen die Hämoglobinbildung leichter möglich sein, wenn ihm hämoglobinähnliche Präparate mit fest gebundenem Eisen zugeführt werden, als wenn ihm das Eisen in unorganischer Form geboten wird. Meine obigen Untersuchungen über den Uebergang von Eisen von der Mutter auf das Kind erfordern bei dem ungeheuren Interesse, welches sie für die Physiologie, Pharmakologie und Entwickelungsgeschichte haben, natürlich noch weitere Untersuchungen. Ich möchte jedoch schon jetzt darauf hinweisen, dass dieser Uebergang auf dem von mir gefundenen Wege ein ungemein reichlicher sein muss, denn wir finden nach den Untersuchungen von Fr. Krüger[67]), sowie nach denen von G. Bunge[68]) gegen Ende der Schwangerschaft eine ungemein grosse Menge überschüssigen Eisens im Embryo aufgestapelt, auf Kosten dessen er noch Wochen nach der Geburt seinen Eisenstoffwechsel bestreiten kann.

V. Eisenablagerung in den Organen nach Injectionen von Handels-Ferratin.

Schmiedeberg[40]) ist es gelungen aus der Leber des Schweines eine Eisenverbindung darzustellen, welche wir im Gegensatz zu der v. Zaleski aus der Leber dargestellten Eisensubstanz als Schmiedeberg'sches Lebereisen bezeichnen wollen. Da es nur in einer geringen Menge (5—6 g) in der Schweineleber enthalten ist, so versuchte Marfori[39]) ein ähnliches Präparat synthetisch darzustellen. Zu diesem Zwecke stellte er unter Schmiedeberg eine Verbindung her, welche er Ferratin nannte, und die er aus Alkalialbuminat mit weinsaurem Eisenoxydnatron durch Erhitzen erhielt. Nach ihm soll diese Verbindung mit dem natürlichen Lebereisen identisch sein und dabei die Eigenschaften des Hämatogens von Bunge besitzen. Auch Schmiedeberg erklärte — meines Wissens ohne Analysen dafür beizubringen — das Ferratin für identisch mit dem Lebereisen und brachte es als leicht resorbirbare und leicht verträgliche blutbildende Substanz in den Handel. Der genannte Autor warnt aber bei Anwendung des Ferratins vor gleichzeitiger Aufnahme von sauren Nahrungsmitteln, weil sie auf das Ferratin zersetzend wirken. Nach Langgaard[95]), Kobert[96]) und anderen wirkt aber auch ohne gleichzeitige Darreichung saurer Nahrungsmittel der Magensaft auf einen Theil des eingenommenen Ferratins zersetzend ein. Eine gründliche chemische Untersuchung und Vergleichung des Lebereisens mit dem Ferratin hat kürzlich J. de Groot[97]) geliefert. Nach dieser Untersuchung ist das Ferratin dem dialysirten Eisenalbuminat ähnlich, aber weder mit dem Hämatogen, noch mit Lebereisen identisch. Auch Battistini[98]) widerspricht den Angaben von Marfori und Schmiede-

berg in den wesentlichsten Punkten. Bei so getheilten Ansichten musste es für mich von Interesse sein, auf einem ganz anderen Wege als die vorigen Autoren die Identität des Lebereisens mit dem Ferratin zu prüfen. Bekanntlich ist das Lebereisen in der normalen Leber, auch wenn diese noch so reich an dieser Verbindung ist, auf mikroskopischem Wege nicht nachweisbar. Wenn nun nach der subcutanen oder intravenösen Einspritzung von Handelsferratin in der Leber oder in anderen Organen locker gebundenes Eisen mikrochemisch nachweisbar sein sollte, so wäre dadurch die Nichtidentität des Ferratins mit dem Lebereisen erwiesen. Durch derartige Ueberlegungen veranlasst, habe ich folgende Versuche an Thieren mit Originalferratin der Boeringer'schen Fabrik schon im Jahre 1893 angestellt:

Versuch 1. Einer Katze von 2450 g wurde am 5. X. um 5 h. Nachmittags die rechte Vena jugularis freipräparirt, eine Canüle eingeführt und mittelst einer Pravaz'schen Spritze vorsichtig 25 mg Ferratin, in Wasser gelöst, ins Blut injicirt. Darauf wurde am 15. X. um Mittagszeit genau dieselbe Quantität in die freipräparirte linke Vena jugularis injicirt. Die Katze bekam also im Ganzen im Laufe von 10 Tagen 50 mg Ferratin. Um 5 h. Nachmittags wird die Katze entblutet. Das ausgeflossene Blut gerann nicht.

Die sogleich ausgeführte Section ergab makroskopisch sonst nichts Abnormes. Die Besprechung der mikroskopischen Präparate folgt weiter hinten im Anschluss an die Versuchsprotokolle.

Versuch 2. Einer Katze von 3000 g wurden am 15. XI. um 12 h. Mittags in die freipräpararirte, mit einer Canüle versehene linke Vena jugularis 16 Spritzen zu je 6 mg Ferratin, also im Ganzen 96 mg Ferratin injicirt. An demselben Tage um $5^1/_2$ h. Nachmittags wurde die Katze durch Entbluten getödtet. Das Blut gerann auch in diesem Falle nicht.

Die Section ergab makroskopisch sonst nichts Abnormes.

Versuch 3. Einem Froschweibchen wurden am 15. XI. subcutan in den Rückenlymphsack 3 mg Ferratin um 1 h. Mittags injicirt. Am 16. XI. wurde der Frosch durch Nackenstich getödtet.

Die Section ergab makroskopisch nichts Abnormes.

Versuch 4. Einem Froschmännchen wurden am 15. XI. 6 mg Ferratin subcutan in den Lymphsack injicirt und am 23. XI. wurde es durch einen Nackenstich getödtet.

Die Section ergab makroskopisch nichts Abnormes.

Versuch 5. Einem Froschweibchen wurden am 23. XI. 6 mg Ferratin subcutan in den Lymphsack injicirt und am 28. XI. wurde es getödtet.

Die Section ergab keine makroskopischen Veränderungen.

Die auf die Eisenablagerung mikrochemisch untersuchten Organe der beiden Katzen waren folgende: Leber, Milz, Darm, Nieren, Knochenmark und Lymphdrüsen, die von Fröschen: Leber, Milz und Nieren.

Leber. Nach Einwirkung von Schwefelammonium verfärbten sich die Leberstücke grünschwarz. Die mikrochemische Reaction mit Schwefelammonium und Ferrocyankaliumsalzsäure ergab eine sehr reiche Eisenablagerung in den Schnitten, wobei das Eisen an Leukocyten in den Capillaren gebunden war. Die Leukocyten waren mit Eisen überladen und erschienen nach der Berlinerblaureaction tief blau gefärbt; die Kerne waren dabei dunkler tingirt. Besonders reich war die Eisenablagerung in der Froschleber nach subcutaner Injection von Ferratin. Schon makroskopisch konnte man eine deutlich blaue Farbe der Leberschnitte nach der Berlinerblaureaction wahrnehmen. Bei der mikroskopischen Betrachtung der Schnitte zeigte sich, dass die Capillaren überfüllt von eisenbeladenen Leukocyten waren, während die Leberzellen kein Eisen enthielten.

Milz. Die makrochemische Reaction mit Schwefelammonium ergab eine grünschwarze Verfärbung der Milzstücke. Bei der mikrochemischen Reaction mit Schwefelammonium und Ferrocyankaliumsalzsäure fand ich eine sehr reichliche Ablagerung von Eisen, welches grösstentheils in der Milzpulpa an Leukocyten gebunden war. Theilweise fand sich das Eisen auch frei in der Milzpulpa in Form von kleineren und grösseren Körnchen. Die Malpighi'schen Körperchen und die Trabekel waren eisenfrei.

Knochenmark. Die makrochemische Reaction mit Schwefelammonium ergab eine dunkelgrüne Verfärbung des Knochenmarks. Bei der mikrochemischen Reaction mit Schwefelammonium und Ferrocyankaliumsalzsäure zeigte sich, dass eine ziemlich reichliche Eisenablagerung im Knochenmarke vorhanden war, wobei das Eisen meist in feinkörniger Form im Gewebe zerstreut vorlag.

Die anderen von mir untersuchten Organe, wie **Darm, Nieren** und **Lymphdrüsen,** enthielten nur wenig oder gar kein Eisen.

Aus diesen Versuchen ist ersichtlich, dass das Ferratin, wie es Marfori und Schmiedeberg in den Handel bringen lassen, eine leicht zersetzliche Eisenverbindung ist, aus der das Eisen beim Kreisen im Blut abgespalten und reichlich in den Organen in ganz ähnlicher Weise abgelagert wird, wie es bei beliebigen längst officinellen indifferenten Eisensalzen, z. B. beim Zuckereisen, Ferrum oxydatum saccharatum, der Fall ist. Damit glaube ich bewiesen zu haben, dass das künstliche Ferratin im Organismus sich ganz anders verhält als das natürliche Lebereisen, welches, wie oben schon erwähnt wurde, durch keine mikrochemische Reaction nachweisbar ist. Ich sehe es noch keineswegs für bewiesen an, dass durch directe Einfuhr locker gebundenen Eisens in den Blutstrom mittelst Subcutaninjection überhaupt dem Organismus genützt wird.

VI. Ueber pathologische Eisenablagerungen in gewissen Organen.

1. Eisenablagerung bei Krankheiten.

a) Anaemia perniciosa.

Der betreffende Kranke, ein Schlosser, 38 Jahre alt, lag in der II. inneren Klinik des Prof. Jaksch von Wartenhorst in Prag, mit der Diagnose: Anaemia perniciosa, welche Diagnose bei der Section, die den 30. Juni 1893 von Prof. Chiari ausgeführt wurde, bestätigt ward. Die genauere anatomische Diagnose lautete: Anaemia essentialis, Ecchymoses multiplices, Degeneratio adiposa myocardii. Prof. Kobert wohnte der Section bei; durch ihn wurden mir freundlichst die Leber, die Milz, das Knochenmark, Hals- und Mesenteriallymphdrüsen zur Verfügung gestellt, welche Organtheile ich auf ihren Eisengehalt untersuchte und dabei Folgendes fand:

Leber. Bei der früher schon von mir geschilderten Reaction mit Schwefelammonium zeigte sich in diesem Falle bei makroskopischer Betrachtung eine deutliche grünschwarze Verfärbung der Leber. Wandte ich die Schwefelammoniumreaction an mikroskopischen Schnitten an, so konnte ich bei schwacher Vergrösse-

rung eine schöne, intensiv schwarzgrüne Färbung der Leberzellen wahrnehmen. Dabei war hauptsächlich die Peripherie der Leberacini tingirt. Bei stärkerer Vergrösserung zeigten sich grünschwarze feine Körnchen, welche in reichlicher Menge in den Leberzellen eingelagert waren. An einigen Stellen liessen sich grünschwarze ovale Körperchen unterscheiden, die in den Lebercapillaren sich fanden und sich als eisenbeladene Leukocyten erwiesen.

Deutlicher als die Schwefelammoniumreaction war die mit Ferrocyankalium. Die Leberzellen erwiesen sich dabei reichlich gefüllt mit blauen punktförmigen Körnchen. In den Lebercapillaren konnte man bei dieser Reaction deutlich blaugefärbte Leukocyten wahrnehmen, und zwar hatten sich scheinbar die Kerne derselben intensiver gefärbt und zeigten daher ein fast blauschwarzes Aussehen.

Milz. Aehnliche Erscheinungen wie bei der Leber zeigten sich bei der Milz. Hier trat durch Einwirkung der Schwefelammoniumreaction eine makroskopisch deutlich wahrnehmbare grünlichschwarze Verfärbung ein. Bei schwacher Vergrösserung sah man unter dem Mikroskope in den mit Schwefelammonium behandelten Schnitten grünschwarze kleine Körper von verschiedener Form, die in der Milzpulpa zerstreut lagen. Bei stärkerer Vergrösserung konnte ich Körnchen von verschiedener Grösse unterscheiden, welche theils frei zerstreut in der Pulpa lagen, theils an Leukocyten gebunden waren, und ihrer grünschwarzen Farbe wegen als Eisen gedeutet werden mussten. Bei der Ferrocyankaliumreaction boten die Schnitte bei schwacher Vergrösserung einzelne blaue Flecken, die bei starker Vergrösserung sich als aus einzelnen blauen Körnchen bestehend erwiesen. Dieselben waren theilweise frei im Gewebe zerstreut, theilweise an Leukocyten gebunden. Die Trabekel und Malpighi'schen Körperchen enthielten kein Eisen.

Das **Knochenmark** verfärbte sich bei der Schwefelammoniumreaction ebenfalls grünlichschwarz. Bei schwacher Vergrösserung sieht man an den mit Schwefelammonium behandelten Schnitten einige grünschwarze Flecken, welche bei starker Vergrösserung sich als eine reichliche Ansammlung grünschwarzer Körnchen darstellen, die regellos zerstreut und von verschiedener Grösse sind. Bei der Berlinerblaureaction sieht man bei schwacher Vergrösserung blau gefärbte Stellen, die genau den grünschwarzen Flecken entsprechen, welche bei der Schwefelammoniumreaction eintraten. Nach der Ferrocyankaliumreaction konnte man bei starker Vergrösserung blaue Körnchen unterscheiden, die unregelmässig vertheilt und theils frei, meistens aber an weisse Blutkörperchen gebunden waren.

Halslymphdrüsen. Bei noch so genauen Untersuchungen, die meinerseits mehrfach mit diesen Organen angestellt wurden, konnte ich doch weder makroskopisch noch auch mikroskopisch den Nachweis von in diesen Lymphknoten vorhandenem Eisen liefern.

Mesenteriallymphdrüsen. Auch bei diesen Lymphknoten gelang mir trotz aller Mühe der Nachweis von Eisen nicht.

Die Leber war also ausserordentlich eisenreich, wie dies für die perniciöse Anämie auch allgemein bekannt ist. Milz und Knochenmark waren auch angereichert mit Eisen, aber in geringerem Grade. Die Lymphknoten des Halses und des Mesenteriums waren eisenfrei.

b) Anaemia gravis, Carcinoma ventriculi.

Die Kranke, eine 58jährige Frau, wurde in Wien unter der Diagnose: Anaemia gravis und Carcinoma ventriculi behandelt. Die im Beisein von Prof. Kobert am 22. August 1894 von Prof. Kolisko vorgenommene Section ergab als anatomische Diagnose: Anaemia gravis, Gastroënteritis chronica, Tumor lienis chronicus, fettige Degeneration der Leber und des Knochenmarks. Die Organe, die mir von diesem Fall durch Prof. Kobert zur Verfügung gestellt wurden, waren Leber, Milz und Knochenmark.

Leber. Auch in diesem Falle konnte man makroskopisch nach Einwirkung des Schwefelammonium eine deutliche grünschwärzliche Verfärbung wahrnehmen.

Bei der Behandlung der mikroskopischen Schnitte mit Schwefelammonium bekam ich bei schwacher Vergrösserung unter dem Mikroskope wieder das gleiche Bild, wie beim ersten Falle; man sah nämlich an vielen Stellen, dass die Acini grünlich schwarz verfärbt waren. Bei starker Vergrösserung konnte man auch hier wieder zwei Formen der Eisenablagerung wahrnehmen. Das Eisen war nämlich theils in Form von Körnchen in die Leberzellen eingelagert, theils war es an die in den Capillaren befindlichen Leukocyten gebunden. Im Vergleich zu den Leberzellen waren die Capillaren sehr arm an Hämosiderin.

Milz. Bei Anwendung der beiden Reagentien an der Milz erhielt ich das gleiche Bild wie beim ersten Falle. Auch hier konnte Eisen nachgewiesen werden. Während die Leber in diesem Falle mehr Eisen enthielt als die Leber des ersten Falles, war der Eisengehalt der Milz der gleiche. Eine Beobachtung, die noch erwähnenswerth wäre, und die sowohl in diesem, wie auch im ersten Falle sich zeigte, ist die, dass beide Male in der Leber das Eisen mehr frei, zerstreut in den Zellen und weniger an die Leukocyten gebunden war, wogegen bei der Milz das Eisen mehr in den Leukocyten vorhanden war und weniger frei im Gewebe lag. Auch bei dieser Milz konnte man wie im ersten Falle eine dunklere Verfärbung um die Kerne der Leukocyten und in denselben wahrnehmen.

Knochenmark. Bei Behandlung mit Schwefelammonium zeigte sich eine schon makroskopisch wahrnehmbare grünschwarze Verfärbung. Unter schwacher Vergrösserung sah man an den mikroskopischen Schnitten einige grünlichschwarze Flecken, die sich unter starker Vergrösserung als gefärbte Eisenkörnchen erwiesen, die theilweise frei im Gewebe lagen, theilweise an weisse Blutkörperchen gebunden waren.

Auch hier, wie noch oft sonst, erhielt ich mit der Ferrocyankaliumreaction bei Leber und Milz ein deutlicheres Bild als mit der Schwefelammoniumreaction. Ich will damit nicht sagen, dass die Schwefelammoniumreaction weniger leicht eintritt, sondern nur, dass die Ferrocyankaliumreaction eine mehr ins Auge springende ist, resp. klarere Bilder liefert. Der Reichthum der Organe an Eisen war in diesem Falle derselbe wie im vorigen; ebenso war auch die Vertheilung auf die einzelnen Organe dieselbe wie bei jenen.

c) Phthisis pulmonum mit Complicationen.

Erster Fall. Die Organe dieses Falles wie der folgenden zwanzig verdanke ich der Freundlichkeit des Herrn Dr. Alexander v. Ucke, der damals Prosector am Ujazdow-Militärhospital in Warschau war. Die Organe stammen sämmtlich von dort behandelten Soldaten, die im Alter von ca. 20—30 Jahren, in den Monaten Juni und Juli 1893 verstorben waren. Bei dem uns zunächst beschäftigenden Falle wurde bei der Section die klinische Diagnose: Phthisis pulmonum bestätigt und ward die anatomische Diagnose durch den Sectionsbefund dahin noch erweitert, als sich fanden: Leptomeningitis miliaris tuberculosa, Oedema cerebri, Pneumonia caseosa et ulcerosa pulmonis sinistri. Caverna in apice pulmonis dextri, Pneumothorax dexter, Pleuritis adhaesiva chronica fibrosa sinistra, Tumor lienis chronicus, Hepatitis parenchymatosa, Enteritis ulcerosa tuberculosa und Laryngitis ulcerosa.

Leber. Bei der makroskopischen Betrachtung sah man, dass die Leberstücke bei der Schwefelammoniumreaction dunkelgrün sich verfärbten. Während bei Anaemia perniciosa die Leber recht reichlich Eisen enthielt, so fand sich hier in diesem Organe nur eine geringe Menge Eisen; während bei der Anaemia perniciosa das Eisen grösstentheils in den Leberzellen eingebettet und weniger in den Gefässen an die Leukocyten gebunden war, fand sich hier das Eisen hauptsäch-

lich in den Gefässen an die Leukocyten gebunden und in den Leberzellen in feinen Körnchen, aber in viel geringerer Menge.

Milz. Bei makroskopischer Betrachtung sah man nach Anwendung des Schwefelammoniumreagens eine grünlichschwarze Färbung der Organstücke. Dieses Bild sprach schon dafür, dass wir dieses Mal, im Gegensatz zu den früheren Fällen, in der Milz eine reichlichere Eisenablagerung finden würden als in der Leber, welche Muthmassung sich auch bei der mikroskopischen Betrachtung bestätigte. Unter dem Mikroskope sah man, dass die Milz geradezu überschwemmt von Eisen war. Dasselbe war grösstentheils an Leukocyten gebunden und fand sich am reichlichsten in der Umgebung der Gefässe, nächstdem in der Milzpulpa, wogegen aber die Malpighi'schen Körperchen ganz frei von Eisen waren. An vielen Stellen sah man die Trabekel und Gefässscheiden diffus blau gefärbt. Gleich deutlich war der Befund sowohl bei der Schwefelammonium- als bei der Ferrocyankaliumreaction.

Lymphdrüsen. Bei makroskopischer und mikroskopischer Untersuchung erwies sich der Eisengehalt theils minimal, theils gleich Null.

Zweiter Fall. Die klinische Diagnose hatte Phthisis pulmonum gelautet. Die anatomische lautet: Phthisis pulmonum, Oedema meningum, Pneumonia caseosa tuberculosa pulmonis utriusque, Pleuritis adhaesiva chronica fibrosa bilateralis, Degeneratio caseosa glandularum bronch., tracheal., mesenterial. et colli, Laryngitis ulcerosa tuberculosa, Tumor lienis acutus, Hepatitis parenchymatosa, Enteritis ulcerosa tuberculosa.

Leber. Bei der makrochemischen Reaction mit Schwefelammonium färbten sich die Leberstücke dunkelgrün. Die Menge des in der Leber vorhandenen Hämosiderins ist bei mikroskopischer Betrachtung recht bedeutend. Dasselbe findet sich, in Leukocyten eingeschlossen, theilweise in den Centralvenen, zum grössten Theil aber in den Capillaren. An einigen Stellen sieht man die mit Eisen beladenen Leukocyten in erheblicher Menge auch im periportalen Bindegewebe. Die beschriebenen eisenhaltigen Leukocyten sind oft so mit Eisenkörnchen angefüllt, dass es nicht gelingt ihren Kern wahrzunehmen. Die Leberzellen dagegen sind ganz frei von Eisen.

In der **Milz** ist schon nach der makroskopischen Betrachtung sehr viel Eisen zu vermuthen, da dieses Organ sich bei makrochemischer Reaction mit Schwefelammonium sogleich grünschwarz verfärbte. Bei der mikrochemischen Reaction mit Schwefelammonium und Ferrocyankalium sieht man schon bei schwacher Vergrösserung eine Ueberschwemmung mit Eisen, welches hauptsächlich an Leukocyten gebunden im Pulpagewebe sich findet; weniger ist es anzutreffen in freier körniger Form. Die Malpighi'schen Körperchen selbst sind frei von Eisen. An einigen Stellen weisen die Trabekel eine diffus blaue Verfärbung auf; eine ähnliche Verfärbung zeigen auch die Gefässscheiden und Gefässwände.

Die **Lymphdrüsen** enthielten sehr wenig Eisen; nur hin und wieder sah ich freie Hämosiderinkörnchen ins Gewebe eingelagert.

Der Befund an den Organen dieses Falles war ganz entsprechend dem des vorigen Falles. Bei beiden fand sich in der Milz sehr reichlich Eisen, weniger in der Leber und nur sehr wenig in den Lymphdrüsen.

Dritter Fall. Die klinische Diagnose lautete Phthise; die anatomische ergab Folgendes: Phthisis pulmonum, Oedema cerebri et meningum, Pleuritis adhaesiva chronica fibrosa dextra, Pneumonia caseosa et ulcerosa, Tumor lienis chronicus, Hyperaemia venosa hepatis et Hepatitis parenchymatosa.

Leber. Bei der makrochemischen Reaction mit Schwefelammonium nahmen die Leberstücke eine dunkelgrüne Verfärbung an; bei der mikrochemischen mit Schwefelammonium und Ferrocyankalium fand ich feinkörniges freies Eisen insel-

weise in den Leberzellen, und zwar traf ich diese Inseln in der Nähe der Gefässe, welche selbst im Querschnitt eine Anzahl mit Eisen beladener Leukocyten zeigten.

Die **Milz** war in diesem Falle auch wieder reichlicher mit Eisen versehen als die Leber. Bei der makrochemischen Reaction mit Schwefelammonium verfärbten sich die Milzstücke sogleich schwarzgrün. Wie oben, so fand sich auch hier bei der mikrochemischen Reaction mit Schwefelammonium und Ferrocyankalium das Eisen am reichlichsten um die Gefässe herum und zwar an Leukocyten gebunden. Auch die Pulpa enthielt reichlich an Leukocyten gebundenes Eisen; die Trabekel und Malpighi'schen Körperchen waren eisenfrei.

Lymphdrüsen. Wie bei den übrigen Fällen von Phthisis pulmonum war auch hier Eisen nur spärlich in den Lymphdrüsen vertreten.

Vierter Fall. Die klinische und die anatomische Diagnose lautete: Phthisis pulmonum. Die anatomische lautete: Phthisis pulmonum, Oedema cerebri et meningum, Pneumonia caseosa et ulcerosa, Tumor lienis acutus, Hepatitis parenchymatosa, Laryngitis ulcerosa tuberculosa.

Während die Milz ziemlich das gleiche Bild mit den früheren Fällen bot, fand ich in der Leber dieses Mal kein Eisen. Ebenso waren die Lymphdrüsen frei von Eisen.

Fünfter Fall. Die klinische und anatomische Diagnose lautete Phthisis pulmonum. Die anatomische lautet weiter: Oedema meningum et cerebri, Pneumonia caseosa et ulcerosa lobi superioris pulmonis dextri, Pneumonia caseosa lobi inferioris pulmonis sinistri, Enteritis acuta, Atrophia universalis.

Milz. Auch hier verfärbten sich die Milzstücke bei der makrochemischen Reaction schwarzgrün. Bei der mikrochemischen Reaction mit Schwefelammonium und Ferrocyankalium fand ich eine reichliche Eisenablagerung, hauptsächlich in der Umgebung der Gefässe. Das Eisen war theilweise frei, feinkörnig, theilweise an Leukocyten gebunden.

Leber. Bei der makrochemischen Reaction mit Schwefelammonium verfärbten sich die Leberstücke dunkelgrün. In den Zellen finden sich bei der mikroskopischen Betrachtung nach mikrochemischer Reaction mit den beiden Reagentien an sehr vereinzelten Stellen Spuren von Eisen, und zwar in feinkörniger Form.

Die **Lymphdrüsen** waren frei von Eisen.

d) Meningitis tuberculosa mit Complicationen.

Erster Fall. Die klinische und anatomische Diagnose lautete: Leptomeningitis tuberculosa; die anatomische dann weiter: Lymphadenitis tuberculosa purulenta, Oedema pulmonum, Pneumonia interstitialis lobi inferioris pulmonis sinistri, Pleuritis fibrosa chronica bilateralis, Ecchymoses subpleurales, Hepatitis adiposa, Enteritis ulcerosa tuberculosa intestini crassi.

Bei meinen Untersuchungen an den Organen dieses Verstorbenen konnte ich bei der makro- und mikrochemischen Reaction in der Milz Eisen nur in geringer Menge nachweisen, ebenso wenig in der Leber. Das Eisen fand sich durchweg an Leukocyten gebunden vor; in körniger Form war es nirgends anzutreffen. Die Lymphdrüsen waren eisenfrei.

Zweiter Fall. Die klinische und anatomische Diagnose lautete: Pyopneumothorax dexter; die anatomische ferner: Leptomenin-

gitis miliaris tuberculosa, Atelectasis pulmonis dextri, Pneumonia caseosa et ulcerosa incipiens pulmonum dextri et sinistri.

Untersucht wurden von mir in diesem Falle Leber, Nieren und Lymphdrüsen. Nur in der Leber gelang es mir bei der mikrochemischen Reaction Spuren von Eisen nachzuweisen; die Nieren und Lymphdrüsen waren eisenfrei. Die Milz war irrthümlicher Weise nicht aufbewahrt worden und konnte daher nicht untersucht werden.

Dritter Fall. Die klinische und anatomische Diagnose: Pyopneumothorax sinister; die letzte lautet weiter: Leptomeningitis tuberculosa miliaris, Hyperaemia cerebri et meningum, Peribronchitis tuberculosa pulmonum, Caverna in lobulo superiore pulmonis sinistri, Atelectasis pulmonis sinistri, Hyperaemia et Oedema pulmonis dextri, Tumor lienis acutus, Laryngitis ulcerosa.

Leber. Bei der makrochemischen Reaction mit Schwefelammonium nahmen die Leberstücke eine dunkelgrüne Verfärbung an. Die mikrochemische Reaction mit Schwefelammonium und Ferrocyankalium zeigte bei mikroskopischer Betrachtung, dass das Eisen in feinkörniger Form in verhältnissmässig reichlicher Menge in den Leberzellen vorhanden ist. Namentlich enthalten diejenigen Zellen, die den grösseren Gefässen dicht anliegen, so bedeutende Mengen, dass man bei schwacher Vergrösserung einen blauschwarzen Ring um die Gefässe sieht. Weniger, wenn auch noch immer bedeutend genug, enthalten die Leberzellen, die weiter von den Gefässen entfernt sind. In den Capillaren fanden sich nur wenige Leukocyten, die mit Eisen beladen waren.

Milz. Bedeutend reichlicher war das Eisen in diesem Organ vertreten. Schon bei makrochemischer Reaction nahmen die Milzstücke eine tief schwarzgrüne Farbe an. Bei der mikroskopischen Untersuchung nach der mikrochemischen Reaction fand sich das Eisen theils frei, meistens aber an Leukocyten gebunden, die sich an mehreren Stellen in Massen zusammengehäuft hatten und so grössere tiefblau gefärbte Schollen bildeten. Die Malpighi'schen Körperchen und Trabekel waren frei von Eisen.

Die **Lymphdrüsen** waren eisenfrei.

Vergleicht man diesen Fall mit den vorhergehenden Fällen von Tuberculose, so scheint es, als ob, je mehr die destructiven tuberculösen Erscheinungen, wie Cavernenbildung in den Lungen etc., in den Vordergrund treten, desto reichlicher die Eisenablagerung in den Organen, besonders in der Milz, vor sich geht.

e) Typhus abdominalis mit Complicationen.

Erster Fall. Die anatomische Diagnose bestätigte die klinische: Typhus abdominalis. Sie lautete ferner: Leptomeningitis chronica, Hyperaemia meningum et cerebri, Pneumonia hypostatica lobi inferioris pulm. dext., Ecchymoses subpleurales, Tumor lienis acutus, Hepatitis parenchymatosa, Enteritis ulcerosa, Hyperplasia glandularum mesenterialium.

Milz. Bei der makrochemischen Reaction mit Schwefelammonium verfärbten sich die Milzstücke schwarzgrün. Nach der mikrochemischen Reaction lassen sich schon makroskopisch an den mit Ferrocyankalium und Salzsäure behandelten mikroskopischen Schnitten deutlich blaue Partien von den eisenfreien rothen unterscheiden. Bei der mikroskopischen Betrachtung erweist sich, dass

die blauen Partien reichlich eisenbeladene Leukocyten enthalten. An einzelnen Stellen ist das Eisen auch in freier körniger Form vorhanden. Die Eisenablagerung zeigte sich hier ausser in der Pulpa auch in den Trabekeln, die in Folge ihres Eisengehalts diffus blau gefärbt waren. Die Malpighi'schen Körperchen waren frei von Eisen.

In der **Leber** fand sich sehr wenig Eisen.

Zweiter Fall. Die anatomische Diagnose bestätigte die klinische. Sie ergab ferner: Hyperaemia cerebri et meningum, Hyperaemia pulmonum, Tumor lienis acutus, Hepatitis parenchymatosa, Enteritis typhosa, Hyperplasia glandularum mesent. et follic. interstitialis ilei.

Milz. Bei der makrochemischen Reaction mit Schwefelammonium nehmen die Milzstücke eine grünschwarze Verfärbung an. Nach der mikrochemischen Reaction mit Ferrocyankalium und Salzsäure fand sich in der Milz Hämosiderin, welches hauptsächlich an Leukocyten gebunden war. Einzelne Trabekel weisen eine schwachblaue diffuse Verfärbung auf.

Leber und **Lymphdrüsen** enthielten fast gar kein Eisen.

f) Scorbutus.

Die anatomische Diagnose bestätigte die klinische, in der Ueberschrift gegebene. Sie ergab ferner: Anaemia et Oedema cerebri et meningum, Ecchymoses subpleurales, Bronchitis purulenta, Hepatitis parenchymatosa, Suffusiones musculi recti abdominis et capsulae genu dextri.

Milz. Bei der makrochemischen Reaction mit Schwefelammonium verfärbten sich die Milzstücke sogleich tief grünschwarz. Nach der mikrochemischen Reaction mit Ferrocyankalium und Salzsäure sah man schon bei makroskopischer Betrachtung, dass die mikroskopischen Schnitte stellenweise stärker, stellenweise schwächer gefärbte blaue Partien aufweisen. Diese blau gefärbten Partien erweisen sich bei mikroskopischer Betrachtung als aus einer Menge mit eisenbeladenen Leukocyten bestehend, die hauptsächlich neben freien Schollen in der Pulpa eingelagert sind. Auch in den Malpighi'schen Körperchen sieht man eisenbeladene Leukocyten, die aber in sehr geringer Menge vorhanden und meistens an der Peripherie gelagert sind. Vereinzelt sind auch die Trabekel blau gefärbt.

Leber. Bei makrochemischer Reaction mit Schwefelammonium verfärbten sich die Leberstücke dunkelgrün. Bei der mikroskopischen Betrachtung findet man nach der mikrochemischen Reaction stellenweise in den Leberzellen feinkörniges, nebenbei auch in den Capillaren an Leukocyten gebundenes Eisen.

Lymphdrüsen fast eisenfrei.

g) Pyaemia.

Die anatomische Diagnose bestätigte die klinische, in der Ueberschrift gegebene. Sie ergab ferner: Hyperaemia cerebri et meningum, Lepto- et Pachymeningitis lobi temporalis sinistri, Ophthalmitis purulenta sinistra, Furunculus regionis auricularis sinistrae, Pleuritis purulenta incipiens sinistra, Abscessus miliaris acutus, Degeneratio parenchymatosa acuta hepatis.

In der **Leber** findet sich an einigen Stellen feinkörniges Eisen in den Parenchymzellen.

Die **Milz** enthält nur Spuren von Eisen.

h) Sepsis, Abscessus sublingualis et colli anterioris.

Die anatomische Diagnose bestätigte die klinische, in der Ueberschrift gegebene, und lautete ferner: Hyperaemia cerebri, Gangraena pulmonum loborum superiorum, Oedema et Hyperaemia loborum inferiorum, Pneumonia loborum superiorum, Hepatitis parenchymatosa.

In der **Leber** sehr wenig Eisen vorhanden.

In der **Milz** ist eine Ueberfülle von Eisen, welches zum grössten Theil an Leukocyten gebunden ist, wahrnehmbar. Zum kleineren Theil findet man es auch in feinkörniger Form in das Pulpagewebe eingelagert. Die Trabekel und Malpighi'schen Körperchen sind aber frei von Eisen.

In den **Lymphdrüsen** ist kein Eisen nachzuweisen.

i) Variola vera.

Die anatomische Diagnose bestätigte die klinische. Sie lautete ferner: Hyperaemia cerebri et meningum, Hyperaemia et Oedema pulmonum, Pneumonia hypostatica, Stomatitis parenchymatosa et adiposa acuta, Enteritis pseudo-diphtheritica intestini ilei.

In der **Leber** ist das Eisen in den erweiterten Capillaren an Leukocyten gebunden nachweisbar.

In der **Milz** ist kein Eisen nachweisbar.

In den **Lymphdrüsen** kein Eisen nachzuweisen.

k) Dysenteria acuta.

Erster Fall. Die anatomische Diagnose bestätigte die klinische. Sie lautete ferner: Oedema meningum, Tumor lienis chronicus, Hepatitis parenchymatosa, Enteritis pseudo-diphtheritica haemorrhagica intestini ilei et crassi.

In der **Leber** sehr wenig Eisen.

Dagegen enthält die **Milz** reichlich Eisen, welches theilweise frei, theilweise an Leukocyten gebunden ist und sich hauptsächlich in der Milzpulpa vorfindet. Die Malpighi'schen Körperchen und Trabekel sind eisenfrei.

Die **Lymphdrüsen** enthalten kein Eisen.

Zweiter Fall. Die anatomische Diagnose bestätigte die klinische. Sie lautete ferner: Oedema meningum, Hyperaemia cerebri, Pleuritis adhaesiva chronica fibrosa dextra, Dilatatio cordis, Hepatitis parenchymatosa, Enteritis pseudo-diphtheritica intestini ilei et crassi.

Leber. In diesem Falle konnte man schon makroskopisch nach Behandlung der Leberstücke mit Schwefelammonium eine deutliche grünschwarze Färbung wahrnehmen. Bei mikroskopischen Schnitten sah man in den Leberzellen reichliches, hauptsächlich feinkörniges Eisen.

Die **Milz** zeigt schon bei makroskopischer Betrachtung der mit Ferrocyankalium-Salzsäure behandelten mikroskopischen Schnitte an vielen Stellen grössere blau gefärbte Partien, die bei starker Vergrösserung sich zum Theil als feinkörniges Eisen, zum Theil als eisenhaltige Leukocyten erweisen. An vielen Stellen sieht man grössere Schollen von dunklerer Färbung, die aus eisenbeladenen Leukocyten zu-

zusammengesetzt sind. In diesen Präparaten sah man die Hauptmenge des Eisens um die Trabekel angeordnet, letztere selbst waren eisenfrei, ebenso auch die Malpighi'schen Körperchen.

Die Lymphdrüsen enthalten kein Eisen.

Dritter Fall. Die klinische Diagnose wurde von der anatomischen bestätigt. Die letztere lautete ferner: Oedema meningum, Pleuritis adhaesiva chronica fibrosa, Hepatitis parenchymatosa, Enteritis catarrhalis intestini ilei et crassi.

Im Vergleich zum vorigen Falle fand ich in diesem Falle weniger Eisen, aber immer doch noch eine recht beträchtliche Menge.

Die **Leber** enthielt nur an einigen Stellen Eisen, theils frei im Gewebe, theils an Leukocyten gebunden.

Die **Milz** enthält bedeutend mehr Eisen als die Leber. Dieses Hämosiderin findet sich hauptsächlich in feinen Körnchen vor und ist zum grössten Theil an Leukocyten gebunden, zum kleineren Theil frei im Pulpagewebe.

In den **Lymphdrüsen** selbst fand ich kein Eisen, wohl aber waren die die Lymphdrüsen umgebenden Lymphgefässe in grosser Anzahl diffus blau gefärbt.

Vierter Fall. Die anatomische Diagnose bestätigte die klinische. Sie lautete ferner: Anaemia cerebri, Pleuritis adhaesiva chronica fibrosa dextra, Myocarditis parenchymatosa, Enteritis pseudo-diphtheritica intestini ilei et crassi.

In der **Leber** nur Spuren von an Leukocyten gebundenem Eisen in den Capillaren nachzuweisen.

In der **Milz** Hämosiderin in überaus reichlicher Menge im Pulpagewebe, namentlich um die Malpighi'schen Körperchen herum, welche selbst vollkommen eisenfrei sind. Das Eisen ist an Leukocyten gebunden; nur selten findet man es in freier körniger Form in das Pulpagewebe abgelagert. Die Trabekel enthalten kein Eisen.

Die **Lymphdrüsen** enthalten Spuren von Eisen in körniger Form frei im Gewebe.

l) Dysenteria catarrhalis chronica.

Die anatomische Diagnose bestätigte die klinische. Sie lautete ferner: Oedema cerebri chronica, Hepatitis parenchymatosa et adiposa, Tabes mesaraica, Enteritis ulcerosa intestini ilei, Marasmus.

Leber. Bei der makrochemischen Reaction mit Schwefelammonium verfärbten sich die Leberstücke augenblicklich grünschwarz.

In keinem der bisher betrachteten Fälle fand sich in der Leber soviel Eisen als im vorliegenden, selbst bei Anaemia perniciosa und Anaemia gravis nicht. Die Leberzellen sind fast gleichmässig durchsetzt von gröber und feiner gekörnten Eisenpartikelchen, die an einzelnen Stellen zu kleinen Inseln zusammentreten. In einigen grösseren Blutgefässen ist das Eisen an Leukocyten gebunden, die ziemlich reichlich vorhanden sind und stellenweise dicht dem Gefässe anzuhaften scheinen. Solche mit Eisen beladene Leukocyten findet man auch ausserhalb des Gefässes in grösseren dicht dem Gefässe anliegenden Haufen. Jedenfalls lässt sich eine Berührung der innerhalb des Gefässes befindlichen eisenbeladenen Leukocyten mit den ausserhalb des Gefässes sichtbaren constatiren, so dass der Eindruck hervorgerufen wird, als ob entweder die im Gefässe circulirenden eisenbeladenen Leukocyten auswandern, oder ob Leukocyten, welche aus den Leberzellen Eisen aufgenommmen haben, wieder in den Blutstrom zurückkehren. In reichlicher Anzahl finden sich eisenbeladene Leukocyten auch in periportalen Lymphgefässen.

Milz. Die Eisenmenge der Milz steht derjenigen der Leber nicht nach. Schon bei makroskopischer Betrachtung des mit Ferrocyankalium-Salzsäure be-

handelten mikroskopischen Schnittes sieht man, dass die blau gefärbten Partien an Grösse und Menge die durch Alauncarmin roth gefärbten überwiegen. Bei mikroskopischer Betrachtung zeigt sich, dass das Hämosiderin fast nur an Leukocyten gebunden ist, welche sich im Pulpagewebe, namentlich reichlich um die Malpighi'schen Körperchen herum, vorfinden. Die letzteren selbst wie auch die Trabekel erweisen sich als vollkommen eisenfrei.

In den **Lymphdrüsen** findet sich kein Eisen.

m) Nephritis parenchymatosa acuta.

Erster Fall. Die anatomische Diagnose bestätigte die klinische und lautete ferner: Aneurysma septi ventriculorum cordis et Stenosis Aortae, Anaemia cerebri et meningum, Tumor lienis acutus, Hyperaemia venosa hepatis, Infarctus lienis, Cryptorchismus unilateralis.

Leber. Makroskopisch schon sehr bald nach Einwirkung von Schwefelammonium eine dunkelgrüne, ja fast schwarze Färbung der einzelnen kleinen Organstücke. Nach mikrochemischer Reaction mit Ferrocyankalium sieht man unter dem Mikroskope bei schwacher Vergrösserung das ganze Gesichtsfeld überschwemmt von blau gefärbten Partikelchen, die sich hie und da inselartig gruppiren und auf diese Art theils grössere kreisrunde, theils mehr in die Länge ausgezogene Flecken bilden. Diese grösseren Ansammlungen sind hauptsächlich in der Nähe der Gefässlumina. Stellt man eine von diesen mehr flächenartig ausgebreiteten dunkelblau gefärbten Partien unter eine stärkere Vergrösserung, so sieht man, dass dieselben aus einer Menge feiner blauer Körnchen bestehen, zwischen denen sich eine grosse Zahl dunkelblau gefärbter Leukocyten befinden, deren Zahl eine so grosse ist, dass sie den Eindruck von Schollen machen. Bei starker Vergrösserung findet man kaum eine Leberzelle, die frei von Eisen ist.

Milz. Bei der makrochemischen Reaction verfärbten sich die Milzstücke grünschwarz. Die mikrochemische Reaction und die mikroskopische Untersuchung zeigten, dass die Milz mit Eisen, grösstentheils an Leukocyten gebunden, gefüllt ist. Theilweise sieht man die eisenhaltigen Leukocyten vereinzelt, theilweise zu Inseln und grösseren Gruppen angeordnet. Am stärksten sind die Anhäufungen um die Trabekel und um die Malpighi'schen Körperchen.

In den **Lymphdrüsen** geringer Eisengehalt. Das Eisen theils an Leukocyten gebunden, theils frei in Körnern, befindet sich in den periglandulären Lymphräumen.

Zweiter Fall. Die anatomische Diagnose bestätigte die klinische. Sie lautete ferner: Anaemia cerebri, Ascites, Hydrothorax, Oedema pulmonum, Tumor lienis acutus, Hepatitis parenchymatosa, Hydrops anasarca.

Leber. Bei der makrochemischen Reaction mit Schwefelammonium nahmen die Leberstücke alsbald eine grünschwarze Farbe an. Bei mikroskopischer Prüfung erwies sich, dass fast alle Leberzellen mit feinkörnigem Eisen überfüllt waren. Die Capillaren enthielten Leukocyten, die ebenfalls mit Eisen beladen waren, und an manchen Stellen grosse Haufen bildeten.

Milz. Bei makrochemischer Reaction verfärbten sich die in Schwefelammonium eingelegten Milzstücke rasch grünschwarz. Bei der mikrochemischen Reaction mit Ferrocyankalium und Salzsäure fand sich in der Milz eine ziemlich reiche Ablagerung von Hämosiderin, welches theilweise frei im Pulpagewebe, hauptsächlich aber an Leukocyten gebunden war. Die Malpighi'schen Körperchen und die Trabekel waren dagegen eisenfrei.

Die **Lymphdrüsen** waren schwach eisenhaltig, wobei das Eisen theils frei, hauptsächlich aber an Leukocyten gebunden im Gewebe vorkam.

Diese beiden Fälle von parenchymatöser Nephritis sind durch die ausserordentlich reichliche Menge von Eisen, welche sich vorfand, sehr

bemerkenswerth. Der Leberbefund beider Fälle erinnert unwillkürlich an den bei Dysenterie und perniciöser Anämie. Die Milz war in beiden Fällen ebenfalls eisenreich, aber dieser Eisenreichthum trat gegen den der Leber entschieden zurück.

n) Multiples intravasculäres Endotheliom.

Diesen recht seltenen und interessanten Fall verdanke ich Prof. Kobert, der die Organstücke von Dr. Markwald in Halle erhielt. Da der genannte Autor diesen Fall in Virchow's Archiv Bd. **141**, 1895, p. 128 beschrieben hat, so kann ich das dort Gesagte hier weglassen.

In der Klinik hatte die Diagnose Osteomalacie gelautet, war aber nicht ganz sicher gewesen.

Die Section des 56jährigen Verstorbenen, welche in Halle am 3. Juli 1894 vorgenommen wurde, ergab: multiples intravasculäres Endotheliom sämmtlicher Knochen des Skeletts.

Leber. Nach Einwirkung des Schwefelammonium verfärbten sich die Leberstücke dunkel- bis schwarzgrün. Bei der mikrochemischen Reaction mit Ferrocyankalium und Salzsäure zeigten die mikroskopischen Schnitte schon bei makroskopischer Betrachtung eine blaue Verfärbung. Bei schwacher Vergrösserung erscheinen die Leberzellenbalken mehr oder weniger blau gefärbt, dabei erscheint die Peripherie der Läppchen dunkler als der centrale Theil. Die Capillaren sind erweitert und enthalten grössere und kleinere blauschwarze Schollen, welche in der Nähe der grösseren Gefässe anzutreffen sind. Bei starker Vergrösserung zeigt sich, dass die Leberzellen mit feinkörnigem Eisen gefüllt sind, welches hauptsächlich um die Kerne herum abgelagert ist. Die bei schwacher Vergrösserung wahrgenommenen Schollen erweisen sich aus Haufen von stark mit Eisen beladenen Leukocyten zusammengesetzt. Diese eisenhaltigen Leukocyten finden sich auch vereinzelt in den Capillaren, ebenso auch in den periportalen Lymphgefässen und Bindegewebe.

Milz. Bei der makrochemischen Reaction mit Schwefelammonium verfärbten sich die Milzstücke grünschwarz. Die mit Ferrocyankalium und Salzsäure behandelten mikroskopischen Schnitte stellen schon dem blossen Auge wahrnehmbare blaugefärbte Partien dar, die das ganze Präparat einnehmen und zwischen sich nur die durch Alauncarmin rothgefärbten Malpighi'schen Körperchen deutlich hervortreten lassen. Bei mikroskopischer Betrachtung fallen zunächst Schollen von dunkelblauer Farbe und verschiedener Grösse auf. Dieselben sind hauptsächlich um die Trabekel herum gelagert, wo sie diese an einzelnen Stellen wie eine Mauer umgeben. Die Trabekel selbst sind diffus blau gefärbt. Die Milzpulpa ist durchweg von eisenbeladenen Leukocyten durchsetzt. Die Malpighischen Körperchen sind im Grossen und Ganzen frei von Eisen, während die Gefässscheiden der in den letzteren befindlichen Gefässe diffus blau verfärbt sind. Um die Gefässe herum sieht man eisenbeladene Leukocyten, die theilweise in die Malpighi'schen Körperchen hineinragen.

Fassen wir jetzt das Ergebniss unserer Untersuchungen an menschlichen Organen zusammen.

Als Krankheiten, bei welchen es zu einer Abspaltung von locker gebundenem Eisen (Hämosiderin) kommt, und bei welchen daher dieses Eisen bei der Section schon ohne Veraschungsanalyse makro- und mikroskopisch direct nachgewiesen werden kann, fand ich bei meinen Untersuchungen Anaemia perniciosa et gravis, Phthisis pulmonum, Meningitis tuberculosa, Typhus abdominalis, Scorbutus, Pyaemia, Sepsis, Variola vera, Dysenteria acuta et chro-

nica, Nephritis parenchymatosa und multiples intravasculäres Endotheliom. Im Ganzen untersuchte ich die Organe von 24 mir zu Gebote stehenden Fällen. Die einzelnen Krankheiten anlangend ergiebt sich Folgendes.

1. Bei der Anaemia perniciosa und Anaemia gravis fand ich eine sehr reichliche Eisenablagerung in der Leber, wobei das Eisen in Form von feinen Körnchen in den Leberzellen eingelagert, oder stellenweise in den Capillaren an Leukocyten gebunden war. In der Milz findet sich auch Eisen in Form von feinen Körnchen, zum grössten Theil aber an Leukocyten gebunden in der Pulpa. Die Malpighi'schen Körper und die Trabekel sind frei von Eisen. Im Ganzen ist jedoch die Milz viel ärmer an Eisen als die Leber. Das Knochenmark zeigte an einzelnen Stellen reichliche Ansammlung von Eisen, welches in Form kleiner Körnchen zerstreut im Gewebe, meistens aber an Leukocyten gebunden erscheint. Das Knochenmark und die Milz sind eisenreicher als unter normalen Umständen. In den Hals- und Mesenteriallymphdrüsen waren keine Spuren von Eisen nachzuweisen.

2. Bei Tuberculose und Typhus abdominalis fand sich in der Leber bedeutend weniger Eisen, wie bei der Anämie. Das Eisen fand sich in diesem Organe theils in Form von feinen Körnchen in den Leberzellen eingelagert, meistens aber in den Capillaren an Leukocyten gebunden. Die Hauptmenge des Eisens findet sich bei unseren zwei Krankheiten in der Milz. Das Metall befand sich hier entweder frei in Form von kleineren Körnern oder grösseren Schollen in der Milzpulpa, grösstentheils aber an Leukocyten gebunden, welche ganz überladen von Eisen waren. In den Lymphdrüsen war nur sehr wenig Eisen vorhanden. Die Siderose der Phthisiker scheint mir ein bisher viel zu wenig gewürdigter, sehr häufiger Befund bei dieser doch schon so vielfach untersuchten Krankheit zu sein.

3. Bei Scorbut findet sich das Eisen in der Leber nicht in sehr grossen Mengen und zwar theils frei, feinkörnig, theils in Capillaren an Leukocyten gebunden. In der Milz dagegen war in meinen Präparaten die Eisenmenge sehr gross, so dass man schon makroskopisch auf den Schnitten die intensiv blaue Färbung der Milz deutlich wahrnehmen konnte. Das Eisen war in die Milzpulpa in Form von feineren und gröberen Körnchen eingelagert.

4. Bei der Pyämie und Variola vera war die Eisenmenge in der Leber und Milz geringer als bei den bereits genannten Fällen.

5. Bei Sepsis war die Hauptmenge des Eisens in der Milz vorhanden, während die Leber bedeutend weniger enthielt.

6. Was die Dysenterie anbelangt, so muss man die acute Form von der chronischen unterscheiden. Bei der acuten Form fand sich das Eisen hauptsächlich in der Milz, während bei der chronischen die in der Leber und Milz abgelagerte Eisenmenge gleich, und zwar sehr gross war.

7. Bei Nephritis parenchymatosa acuta war die Leber eisenreich, wobei das Eisen theilweise feinkörnig in den Leberzellen, theilweise in den Capillaren an Leukocyten gebunden sich vorfand. Die Milz ist auch sehr reich an fein- und grobkörnigem freiem und

an Leukocyten gebundenem Eisen. Die Hauptmenge des Eisens befand sich jedoch in der Leber.

8. Bei multiplem intravasculärem Epitheliom war die Eisenmenge in der Leber und Milz fast gleich gross und dabei eine so bedeutende, wie fast bei keiner vorherbetrachteten Krankheit.

Die untersuchten Krankheiten sind keineswegs die einzigen, welche mit Siderosebildung verbunden sind; aber sie genügen, um daran einige allgemeine Betrachtungen zu knüpfen.

Vom pharmakologischen Standpunkt aus kann man, ja muss man eine äussere und eine innere Eisenvergiftung unterscheiden. Die äussere Eisenvergiftung kommt zu Stande, wenn man Eisen subcutan oder intravenös oder innerlich in ungeeigneter Form und enormer Menge einführt. Eine innere Eisenvergiftung entsteht durch massenhaften Untergang rother Blutkörperchen und damit verbundenem Freiwerden von Eisen in zu grosser Menge aus dem zersetzten Hämoglobin. Der Ort, wo dies Freiwerden hauptsächlich erfolgt, ist wohl die Leber, denn die Blutfarbstoffzersetzung geht mit Gallenfarbstoffbildung Hand in Hand und diese Bildung erfolgt ganz bestimmt im Wesentlichen in der Leber. Von der auf solche Weise entstehenden Polycholie merkt man aber nur etwas, wenn die Zersetzung explosionsartig rasch vor sich geht. Wenn sie langsamer geht, ist die Eisenüberladung der Organe der einzige Ausdruck der vor sich gegangenen Hämoglobinzersetzung. Man darf nun aber ja nicht etwa glauben, dass man das in der Leber freigewordene Eisen auch wirklich in der Leber bei der Untersuchung vorfinden muss. Ganz wie bei der äusseren Eisenvergiftung, wo das Metall auch zuerst in der Leber massenhaft abgelagert wird, wird es nämlich von dort unter Umständen bald fortgeschafft und findet sich namentlich in der Milz sowie in der von mir nicht untersuchten Darmschleimhaut. Ob das freigewordene Eisen irgendwie giftig oder wenigstens schädlich wirkt, ist nicht genügend untersucht. Nach meiner Meinung wirkt es zum Mindesten als Fremdkörper und schwer zu beseitigender Ballast.

Ueberblicken wir, was wir in Bezug auf diese Vertheilung des Eisens bei den erwähnten Krankheiten gefunden haben, so ist bei vorliegenden Untersuchungen ins Auge fallend, dass, während bei einigen Krankheiten die Eisenablagerung in der Leber und Milz fast gleich reichlich war, so bei multiplem intravasculärem Endotheliom und Dysenteria chronica, die Eisenablagerung bei anderen entweder in der Leber, wie z. B. bei Anaemia perniciosa et gravis und Nephritis parenchymatosa oder, wie in den meisten Fällen, in der Milz prävalirte, so z. B. bei Tuberculose, Typhus, Sepsis und anderen Krankheiten.

Warum das eine Mal das Eisen sich hauptsächlich in der Leber und das andere Mal sich hauptsächlich in der Milz vorfindet, ist sehr schwer zu entscheiden. Nach den Versuchen an Thieren mit Eisenvergiftung wird das Eisen nur ganz vorübergehend zu Anfang in der Leber abgelagert, dann aber rasch von dort weggeschafft. Bei Krankheiten scheint das Wegschaffen aus der Leber in schweren Fällen eben nicht mehr gut möglich zu sein, vielleicht weil schon alle polynucleären Leukocyten mit Eisen überladen sind. Natürlich kommt es auch darauf an, in welchem Stadium der Krankheit der Patient stirbt.

Es ist sehr wohl denkbar, dass die z. B. während der Dysenterie mit Eisen enorm überladene Leber sich, falls der Patient nicht stirbt, bald wieder davon zum grösseren Theile befreit, während die Milz zunächst noch eisenreich bleibt oder sogar an Eisenreichthum zunimmt.

Zum Schluss noch ein Wort über die mit Eisen beladenen weissen Blutkörperchen. Bekanntlich nimmt man jetzt, wie Ribbert (104) noch kürzlich wieder betont hat, an, dass die (mehrkernigen) Leukocyten und die Lymphocyten völlig differente Zellformen sind. Die Leukocyten lässt man dem Knochenmarke entstammen, die Lymphocyten aber den Lymphdrüsen. Wo ich von eisenhaltigen weissen Blutkörperchen geredet habe, meine ich fast immer mehrkernige Leukocyten. Die Lymphocyten betheiligen sich an der Eisenaufnahme und dem Eisentransport viel weniger.

2. Eisenablagerung bei Vergiftungen.

Um nachzuweisen, dass die Eisenablagerung in den Organen thatsächlich durch Blutzersetzung im Organismus hervorgerufen wird, untersuchte ich die Organe von Thieren, die mit blutzersetzenden Giften vergiftet wurden.

a) Vergiftungen mit blutkörperchenauflösenden Giften.

Zu allererst untersuchte ich zu diesem Zwecke die Organe von Thieren, die mit Phallin und Cyclamin vergiftet wurden, welche Gifte extra corpus ein ganz besonders starkes Auflösungsvermögen für rothe Blutkörperchen besitzen.

α) Vergiftung mit Phallin.

Das Phallin ist ein Toxalbumin, welches Prof. Kobert neben alkaloidischen Giften in dem in Deutschland und in den baltischen Provinzen oft vorkommenden Knollenblätterpilz, Amanita phalloides s. Agaricus phalloides, selbst noch in getrocknetem Zustande nachgewiesen hat. Das Phallin löst schon in 125000-facher Verdünnung die rothen Blutkörperchen extra corpus auf. Es ist nicht mehr zweifelhaft, dass diese Zersetzung auch im lebenden Organismus unter Umständen bei der in Rede stehenden Vergiftung vorkommen kann. Das aufgelöste Blut wird dann weiter unter Eisenabspaltung in Gallenfarbstoff zerlegt. Eine ausführliche Publication über Phallin ist bis jetzt von Prof. Kobert überhaupt noch nicht erschienen, sondern nur eine vorläufige kurze Mittheilung[69]). Weitere Veröffentlichungen darüber sind in Vorbereitung.

Ich untersuchte die Organe einer von Prof. Kobert mit Phallin vergifteten schwangeren Hündin und die eines Kaninchens. Das dazu benutzte (alkaloidfreie) Phallin stammte von Exemplaren von Agaricus phalloides, welche in Freiburg (in Baden) von Apotheker Kummer für unser Institut im Sommer 1893 gesammelt worden waren und bereits $1^1/_2$ Jahre trocken gelegen hatten. Dieselben erwiesen sich

als ausserordentlich stark wirksam; 1 mg des gereinigten Phallins pro Kilo Thier ins Blut gespritzt wirkte fast auf der Stelle tödtlich. Bei viel kleineren Dosen erfolgte excessive Auflösung von rothen Blutkörperchen, ohne dass die Thiere starben. Sie entleerten jedoch anfangs gelöstes Hämoglobin, dann Methämoglobin und zuletzt Gallenfarbstoff im Harn.

Eine Hündin von 5400 g Gewicht, schwanger, erhielt im Laufe einer Woche mehrere Injectionen einer nicht genauer bestimmten aber sehr verdünnten gereinigten Phallinlösung (weniger als 0,5 mg pro Kilo). Während der ganzen Zeit entleerte die Hündin blutigen Harn. Die letzte Injection war offenbar zu stark, denn gleich darauf starb sie.

Bei der Section, welche sogleich nach dem Tode ausgeführt wurde, fand sich das Duodenum ausserordentlich stark geröthet und geschwollen. Die Schwellung setzte sich zum Theil auch auf den oberen Theil des Jejunums fort. Die übrigen Organe zeigten nichts Abnormes.

Ein Kaninchen, 2600 g Gewicht, erhielt wie die Hündin ein durch Dialyse gereinigtes Phallin aus den Freiburger Pilzen vom Jahre 1893. Injection des sehr verdünnten Giftes intravenös am 1. März um 1 h. Mittags. Das Thier lässt trotz Kohlnahrung keinen Harn bis zum anderen Morgen; sitzt still, scheinbar gesund in seinem Kasten, bekommt jedoch um 10 h. Vormittags des anderen Tages heftige Krämpfe und stirbt um die Mittagszeit.

Die sogleich ausgeführte Section ergab Folgendes: die Harnblase sehr ausgedehnt durch alkalisch reagirenden Harn, welcher ausser den gewöhnlichen Phosphaten und Carbonaten reichliche Mengen krümlicher kaffeesatzähnlicher brauner, in Wasser unlöslicher Massen enthielt, welche die Harnröhre verstopft zu haben scheinen; wenigstens war die Harnröhre damit angefüllt. Diese Massen erwiesen sich bei der Untersuchung als zersetzter Blutfarbstoff, und zwar als ein Gemisch von Hämatin und Methämoglobin, welches durch uns unbekannte Einflüsse im Harn unlöslich geworden war. Die übrigen Organe zeigten nichts Besonderes, nur im Magen einige Blutaustritte und beginnende Geschwüre.

Auf etwaige Eisenablagerungen wurden von mir folgende Organe untersucht: Leber, Milz, Darm, Nieren, schwangerer Uterus sammt der Placenta.

Leber. Die mit Schwefelammonium behandelten Leberstücke nahmen eine dunkelgrüne Färbung an. Bei mikroskopischer Betrachtung der mit Ferrocyankalium und Salzsäure behandelten Schnitte zeigte sich, dass Eisen in reichlicher Menge vorhanden war. Es fand sich hauptsächlich in feingekörnter Form an Leukocyten gebunden, die in den erweiterten Capillaren lagen. Die Leberzellen selbst waren degenerirt, ihre Contouren waren schwer zu unterscheiden. Stellenweise fand sich das Eisen in feinkörniger Form auch in den Leberzellen eingelagert, besonders in der Nähe von grösseren Gefässen.

Milz. Bei Einwirkung von Schwefelammonium verfärben sich die Milzstücke sogleich grünschwarz. Schon bei makroskopischer Betrachtung der mit Ferrocyankalium und Salzsäure behandelten mikroskopischen Schnitte treten die durch Alauncarmin rothgefärbten Malpighi'schen Körperchen sehr deutlich hervor, während der ganze Schnitt durch die Eisenreaction blau erscheint. Bei mikroskopischer Betrachtung sieht man, dass die Milz geradezu überschwemmt von an Leukocyten gebundenem Eisen ist; die letzteren sind überladen mit Eisen, tiefblau gefärbt und befinden sich in der Milzpulpa in Gruppen um die Trabekel herum, welche selbst eisenfrei sind. Auch die Malpighi'schen Körperchen sind eisenfrei. Die Milz ist im Ganzen und Grossen bedeutend reicher an Eisen als die Leber.

Uterus und **Placenta.** Der Schnitt ist durch das Uterushorn und die Placenta so geführt, dass die Anheftungsstelle der Placenta getroffen ist. Nach Einwirkung des Schwefelammoniums auf die mikroskopischen Schnitte sind schon makroskopisch die Uteroplacentargefässe durch ihre grünschwarze Farbe zu unterscheiden. Nach der Reaction mit Ferrocyankalium und Salzsäure sieht man unter dem Mikroskope deutlich die eisenbeladenen Leukocyten in den Uteroplacentarlymphgefässen in einer so grossen Menge, dass die Gefässe ganz überfüllt von ihnen erscheinen.

Darm. Im Darm sind nur Spuren von Eisen in den Lymphgefässen der Zotten zu finden.

Die **Nieren** sind eisenfrei.

Unsere Untersuchung hat also auf rein pathologisch-anatomischem Wege die von Prof. Kobert auf pharmakologischem Wege gefundene und von einigen Autoren mit Unrecht ganz in Abrede gestellte Thatsache der blutkörperchenzerstörenden Wirkung des Phallins bestätigt. Die aus dem zersetzten Hämoglobin freigewordenen Eisenmengen konnten in verschiedenen Organen nachgewiesen werden.

β) Vergiftung mit Cyclamin.

Zu derselben Gruppe von Giften, welche die Blutkörperchen auflösen, gehört bekanntlich auch das Cyclamin, welches in den Knollen von Cyclamen europeum, dem Alpenveilchen, enthalten ist. Das Cyclamin ist ein heftig wirkendes Gift, welches in genügender Quantität in die Blutbahn gebracht, unbedingt den Tod des Thieres bedingt, da es ebenso, wie das Sapotoxin und andere Saponinsubstanzen, zu den blutkörperchenlösenden Blutgiften gehört.

Bei Untersuchungen von Nicolai Tufanow[70]), welche unter Leitung von Prof. Kobert angestellt wurden, erwies sich, dass das erste Symptom bei vorsichtig ausgeführter intravenöser Vergiftung eine nach 7—10 Stunden auftretende Hämoglobinurie resp. Methämoglobinurie ist. Der Tod erfolgt unter hochgradiger Dyspnöe; bisweilen treten Krämpfe hinzu. Bei Injection kleiner Mengen (2 bis 3 mg pro Kilo) erfolgt der Tod in 4—6 Tagen. Die mikroskopische Untersuchung des Blutes zeigt nach Tufanow, je nachdem in wie kurzer Zeit der Tod erfolgt ist, bald eine grössere, bald eine geringere Zerstörung der Blutkörperchen. Die rothen Blutkörperchen sind dabei entweder gequollen, blassgrün gefärbt, oder sie stellen kaum wahrnehmbare farblose Scheiben dar; diesen Zuständen entsprechend findet sich auch das Serum mehr oder weniger gelb gefärbt. Tufanow fand auch, dass das Cyclamin extra corpus bei Verdünnung von 1 : 100000 eine vollständige Auslaugung der Blutkörperchen im Reagenzglase hervorrufe, wobei das Hämoglobin der rothen Blutkörperchen frei wird. Ich selbst stellte mit unserem Gifte folgenden Versuch an.

Eine Hündin von 6550 g Gewicht erhielt 6,5 mg Cyclamin (1 mg pro Kilo) in die rechte Jugularvene injicirt. Das Thier blieb nach dieser Vergiftung scheinbar gesund und hatte guten Appetit. Der Harn zeigte keine Abweichungen vom Normalen.

10 Tage darauf Injection von 0,01 g Cyclamin (1,5 mg pro Kilo) in eine Hautvene des rechten Fusses. 7 Stunden nach der Injection Entleerung eines dunkelrothen Harnes; in demselben sind Eiweiss, Cylinder, Zucker und rothe Blutkörperchen nicht nachzuweisen; der filtrirte Harn zeigte spectroskopisch die Absorptionsstreifen für Oxyhämoglobin, welche nach Zusatz von Schwefelammonium in einen breiten Streifen des reducirten Hämoglobin übergehen. Ebenso gelang der Nachweis von Blutfarbstoff vermittelst der Guajaktinctur. Bei der Darstellung der Häminkrystalle erhält man mandel- und wetzsteinähnliche Gebilde. In dem am folgenden Tage gelassenen Harn kein Hämoglobin, nur geringe Menge Eiweiss. Das Thier war ruhiger als sonst, frass jedoch gut. Erbrechen und Kothentleerung nicht beobachtet. Das Thier hat sich vollständig erholt.

8 Tage darauf Injection von 0,015 g Cyclamin (2,3 mg pro Kilo) in eine Hautvene des linken Fusses. Das Thier lag darnach ruhig; frass ungern und nur

wenig. Respiration und Puls zeigten nichts von der Norm abweichendes. 7 Stunden nach der Injection Entleerung eines dunkelroth gefärbten Harnes; derselbe zeigte Hämoglobinreaction, kein Eiweiss. An den 3 folgenden Tagen wird hämoglobinhaltiger Harn entleert. Das Thier frass nichts, zeigte aber grossen Durst; lag ruhig in seinem Kasten. Am 4. Tage nach der Injection wurde trüber eiweisshaltiger Harn entleert, in welchem Hämoglobin nicht mehr nachweisbar war. Am 5. Tage nach der Injection lag das Thier wie todt da, war stark abgemagert, die Augen tief eingesunken; Respiration etwas beschleunigt und mühsam. Auf den Füssen vermag sich das Thier nicht zu halten und sinkt sofort um; die Bemühungen sich zu erheben waren erfolglos. Das in grossen Mengen genossene Wasser wird bald ausgebrochen. Bis dahin war niemals Erbrechen beobachtet worden. Am 6. Tage nach der Injection wird das Thier früh todt gefunden. Leichenstarre stark ausgeprägt. Die Augen tief eingesunken.

Section. Herz links wie rechts mit einem derben zusammenhängenden Gerinnsel von schwarzrother Farbe angefüllt, rechts noch einmal so viel wie links; an der Valv. bicuspidalis und tricuspidalis Zeichen einer frischen Endocarditis; Endocard beiderseits stark getrübt. Arterielle Gefässe leer, die Venen bis in die feinsten Verzweigungen mit geronnenem Blute vollständig ausgefüllt. Lungen blassrosa, die Ränder emphysematös; aus den durchschnittenen Gefässen lassen sich derbe Gerinnsel auspressen; in den Bronchien gelbröthlicher Schaum. Trachea und Kehlkopf frei. Milz dunkelroth; in den Gefässen geronnenes Blut; Zeichnung undeutlich. Niere: auf dem Durchschnitt die Grenze zwischen Subst. medullaris und corticalis nicht scharf; beide dunkelroth gefärbt, die letztere gestreift; in den durchschnittenen Gefässen Blutgerinnsel. Blase röthlich tingirt, contrahirt, leer; Schleimhaut stark gefaltet. Magen klein; Schleimhaut verdickt, stark gefaltet, ödematös; die Falten lassen sich nicht ausgleichen; auf der Höhe derselben ausgedehnte Ecchymosen; an verschiedenen Stellen oberflächliche und tiefere Substanzdefecte; die ganze Schleimhaut mit einer schwarzgrünen Sulze bedeckt. Dünndarm contrahirt; Schleimhaut desselben ebenfalls verdickt, ödematös, mit einer gelbrothen schmierigen Masse belegt. Duodenum und Jejunum stark suggillirt; einzelne oberflächliche und tiefe Substanzdefecte vorhanden. Im Ileum und Anfangstheile des Dickdarms weniger ausgedehnte, zerstreute Blutaustritte, welche im unteren Theile des letzteren an Umfang zunehmen. Im Mastdarm fester Koth. Leber gross, blutreich; Läppchenzeichnung undeutlich; Blutgerinnsel in den Gefässen.

Ich untersuchte folgende Organe auf Eisenablagerung: Leber, Milz, Darm und Niere.

Leber. Bei Einwirkung von Schwefelammonium auf die Leberstücke verfärbten sich die letzteren sofort grünschwarz. Nach mikrochemischer Reaction mit Schwefelammonium und Ferrocyankalium fand ich eine sehr reiche Eisenablagerung in der Leber, wobei das Eisen an Leukocyten gebunden in den Capilaren, mehr an der Peripherie der Acini, gelagert war. Die Leber ist dabei so überfüllt von eisenbeladenen Leukocyten, dass sie den Eindruck macht, als ob man absichtlich Eisen ins Blut des Thieres eingespritzt hätte. Die Leukocyten sind ganz mit feinkörnigem Eisen beladen, so dass sie durch die Reaction dunkelblau gefärbt sind. Die Leberzellen sind stark getrübt und zusammengedrängt, aber meistens frei von Eisen, nur an einzelnen Stellen findet sich auch in den Zellen selbst freies, feinkörniges Eisen. Die Centralvenen sind mit geronnenem Blute angefüllt.

Milz. Die Milzstücke nahmen nach Einwirkung von Schwefelammonium eine grünliche Verfärbung an. Bei der mikrochemischen Reaction mit Schwefelammonium und Ferrocyankalium fand ich in der Milz bedeutend weniger Eisen als in der Leber; nur an manchen Stellen konnte ich das freie körnige Eisen in der Milzpulpa nachweisen; an einzelnen Stellen war das Eisen auch an Leukocyten gebunden. Die Trabekel und Malpighi'schen Körperchen waren vollständig eisenfrei. Im Ganzen und Grossen war die Milz im Vergleich mit der Leber eisenarm.

Der **Darm** und die **Nieren** enthielten nur Spuren von freiem körnigen Eisen.

Wenn wir die zwei eben besprochenen Vergiftungen mit Phallin und Cyclamin vergleichend ins Auge fassen, so sehen wir, dass wie

bei der Phallinvergiftung, so auch bei der durch Cyclamin hervorgerufenen, Eisen in den Organen reichlich abgelagert wird. Wir sehen weiter, dass auch hier, wie wir schon bei den Krankheiten bemerkt haben, einmal die Eisenanhäufung in der Leber (Cyclaminvergiftung), das andere Mal in der Milz (Phallinvergiftung) prävalirt. Man kann aus der Vergiftung mit Phallin wie mit Cyclamin schliessen, dass die von der Theorie geforderte Eisenanhäufung in den Organen von Thieren, welche mit blutkörperchenlösenden Giften vergiftet worden sind, sich auch wirklich mikrochemisch darthun lässt.

b) Vergiftung mit verschiedenen Substanzen, welche nicht directe Blutgifte sind.

Die nachfolgenden Untersuchungen sind an Organen von an Wurstvergiftung verstorbenen Menschen, an denen durch Lupinenvergiftung zu Grunde gegangenen Thieren, sowie endlich an Organen von Thieren nach Tuberculininjection angestellt worden.

α) Wurstvergiftung.

Es kann hier nicht meine Aufgabe sein, über das Wesen der Wurstvergiftung zu berichten. Ich verweise vielmehr auf die ausführlichen Angaben in Prof. Kobert's Lehrbuch der Intox. 1893, p. 711. Dass neben anderen schweren Störungen das Wurstgift auch Blutzersetzung hervorruft, ist meines Wissens noch fast gar nicht bekannt. Dass aber thatsächlich eine schwere Blutzersetzung dabei vorkommen kann, zeigt folgender Fall.

Im August 1893 wurden von Prof. v. Hofmann im Institute für gerichtliche Medicin in Wien mehrere Sectionen von an Wurstvergiftung verstorbenen Menschen ausgeführt. Prof. Kobert wurde von Dr. Albin Haberda, Assistenten am obengenannten Institute, die Milz eines an Wurstvergiftung gestorbenen Mädchens gütigst zur Verfügung gestellt, wofür wir ihm unseren Dank aussprechen. Der betreffende Fall wurde ausführlich unter anderen ähnlichen Fällen von Dr. Haberda in Jahrgang 1893 der Zeitschrift für Medicinalbeamte beschrieben. Ich führe nur kurz die Krankheitssymptome und den anatomischen Befund des von mir untersuchten Falles an.

Am 27. VII. 1893 verzehrte Helene W., 11 a. n., bei voller Gesundheit das Abendbrot, das aus einem Stück Cervelatwurst bestand, und wurde am nächsten Tage unwohl. Es stellten sich Brechreiz, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Bauchschmerzen, Diarrhöe, Schwindel, hohes Fieber und Icterus ein. Am 3. VIII. trat sie ins Spital ein, wo man ihr reichliche Excitantien reichte. Nach einigen Tagen wurde ein deutlicher Milztumor constatirt. Die Blutuntersuchung ergab vermehrte weisse Blutkörperchen. Am 12. VIII. starb die Patientin.

Section. Die Haut zeigt allgemeinen Icterus. Herz schlaff, spärlich ekchymosirt, der Herzmuskel blassgelblichbraun, morsch und parenchymatös degenerirt. Leber von dunkelgrünlichbrauner Farbe, die acinöse Structur verwischt. Milz vergrössert; ihre Kapsel mit der Umgebung stellenweise verwachsen. Die Milzpulpa weich, chokoladenfarben. Nieren weich, blutarm; die Rinde verbreitert, gelbbraun, roth gestrichen und punktirt. Die Nierenepithelien parenchymatös degenerirt. Blutungen in den Hirnhäuten. Im Marklager des Grosshirns, in der inneren Kapsel, reichliche theils streifige, theils punktförmige

Blutaustritte. Die Untersuchung der Blutaustritte, sowie der Milzpulpa auf Bacterien im Deckglaspräparate fiel negativ aus.

Milz. Nach Behandlung der Organstücke mit Schwefelammonium nahmen dieselben eine tief grünschwarze Farbe an. Bei der mikroskopischen Betrachtung der Schnitte fällt in der Milzpulpa sehr reichliches körniges rothbraunes Pigment auf, welches nach Einwirkung von Schwefelammonium sich grünlich schwarz verfärbt. Was die mikrochemische Reaction mit Ferrocyankalium und Salzsäure anbelangt, so ergibt dieselbe eine blaue Verfärbung der Schnitte, welche schon bei der makroskopischen Betrachtung sehr deutlich wahrnehmbar ist und auf eine reichliche Eisenablagerung hinweist. Auch durch die mikroskopische Untersuchung konnte festgestellt werden, dass die Milz thatsächlich reich an Eisen ist, welches grösstentheils in fein- und grobkörniger Form, theilweise auch an Leukocyten gebunden in der Milzpulpa vorhanden ist. Als eisenfrei erwiesen sich die Malpighi'schen Körperchen, dagegen zeigten scheinbar manche Trabekel und Gefässscheiden Blaufärbung.

Aus dieser Untersuchung lässt sich schliessen, dass das Ptomatin der Wurstvergiftung blutzersetzend wirkt und eine sehr reiche Eisenablagerung in der Milz hervorruft. Es ist zu wünschen, dass auf meine Untersuchungen hin auch bei anderen Fällen von Wurstvergiftung die Organe auf Eisen geprüft werden.

β) Lupinenvergiftung.

Eine zwar nicht den Menschen, aber doch unsere Hausthiere (Pferde, Schafe etc.) betreffende, mit schwerer Blutzersetzung verlaufende Vergiftung ist die sogenannte Lupinose, welche durch Genuss von Lupinen entstehen kann, aber merkwürdigerweise keineswegs immer zu entstehen braucht. Die ersten Mittheilungen über Massenerkrankungen der Schafe nach dem Genusse von Lupinen stammen nach Schneidemühl[79]) aus dem Jahre 1872, wo zuerst in Schlesien, dann in Sachsen, Brandenburg, Pommern, Posen und Westpreussen Krankheitsfälle zur Beobachtung kamen. Erst später trat die Krankheit in Hannover auf und hat sich dann allmählig über ganz Norddeutschland verbreitet. Die Schäden, welche diese Krankheit in einzelnen Gegenden hervorgerufen hat, sind ganz erheblich, so dass Tausende von Schafen durch die Vergiftung mit Lupinen umkamen.

Was die Symptome dieser Erkrankung anbetrifft, so bestehen sie in Appetitlosigkeit, Verstopfung, Icterus und Fieber, welches nach Prof. Roloff[80]) auf 41,6° C. steigt. Die Urinentleerung erfolgt bei den erkrankten Thieren häufig und in kleinen Quantitäten; der Harn enthält dabei nach Roloff (l. c. S. 45), Lemke[81]) und Arnold[82]) Gallenfarbstoff, Gallensäuren, Eiweiss und Fibrincylinder. Der Tod tritt meistens am 4. oder 5. Tage nach der Aufnahme der schädlichen Lupinen ein.

Bei der Section findet man Icterus aller Organe, Ecchymosen besonders im Darm und Herzbeutel, parenchymatöse Degeneration des Herzens, der Niere und der Skelettmuskulatur und vergrösserte Milz. Besonders ist aber bei dieser Erkrankung die Leber verändert, welche auffallend gross, blutarm, morsch und parenchymatös degenerirt erscheint. Stirbt das Thier später, so bietet die Leber nach Schütz[83]) den typischen Befund einer acuten gelben Leberatrophie.

Was die Ursache der Erkrankung nach dem Genusse der Lupinen anbetrifft, so glaubten die Autoren, wie z. B. Eichhorn[84]),

Siewert[85]), Beyer[86]), Schulz[87]) und Andere, dass die betreffende Vergiftung durch die in den Lupinen vorhandenen Alkaloide, wie Lupinin, Lupinidin, Lupanin hervorgerufen wird. Liebscher[88]), damals Assistent des Geheimrath J. Kühn in Halle, zeigte unter Leitung des Prof. Kobert, dass die obengenannten Alkaloide wie Nervengifte wirken; es gelang ihm später, den wirklichen schädlichen Stoff durch Glycerin aus den Lupinen auszuziehen. Jul. Kühn[89]) fand ferner, dass der giftige Stoff, welchem er den Namen „Ictrogen" (Gelbsuchterzeuger) beigelegt hat, auch einfach durch alkalisches Wasser extrahirt werden kann. Arnold und Schneidemühl haben das Gift zu isoliren versucht und dasselbe Lupinotoxin genannt, jedoch fand Prof. Kobert[90]) ihr Präparat unwirksam.

Ich untersuchte verschiedene Organe von an Lupinose gestorbenen Schafen, die Herr Geh. Oberregierungsrath Prof. J. Kühn aus Halle Herrn Prof. Kobert gütigst zur Verfügung gestellt hatte, wofür ich meinen verbindlichsten Dank an dieser Stelle ausspreche. Ich fand dabei Folgendes.

Leber. Die makrochemische Reaction mit Schwefelammonium ergab eine dunkelgrüne Verfärbung der Leberstücke. Bei der mikrochemischen Reaction mit Schwefelammonium und Ferrocyankalium konnte ich in der Leber ziemlich viel Eisen nachweisen, welches fast ausschliesslich an in den Capillaren vorhandene Leukocyten gebunden war. Die Leukocyten waren dabei stark mit Eisen überladen und hauptsächlich an der Peripherie der Leberacini gelagert. Die Leberzellen selbst waren parenchymatös degenerirt und enthielten kein Eisen.

Milz. Nach der Einwirkung von Schwefelammonium auf die Milzstücke nahmen diese rasch eine grünschwarze Farbe an. Bei mikrochemischer Reaction mit Schwefelammonium und Ferrocyankalium erwies sich, dass die Milz eisenreich ist. Das Eisen war auch in diesem Organe wieder fast ausschliesslich an Leukocyten gebunden. Die ganze Milzpulpa war dabei mit eisenbeladenen, dunkelblau gefärbten Leukocyten überfüllt. Die Trabekel und Malpighi'schen Körperchen enthielten dagegen kein Eisen. Im Ganzen und Grossen war die Milz viel eisenreicher als die Leber.

Die anderen von mir untersuchten Organe, wie **Nieren, Herz** und **Gehirn,** waren eisenfrei.

Aus der reichlichen Eisenablagerung in der Leber und Milz bei den mit Lupinen vergifteten Schafen kann man schliessen, dass das sog. Ictrogen in der That ein blutzersetzendes Gift ist, was sich ja auch schon aus dem Icterus schliessen liess, und dass bei dieser Art der Blutzersetzung, wie bei den anderen von mir untersuchten Vergiftungen sich als Schlacken des Zersetzungsvorganges Eisen mikrochemisch nachweisen lässt, und zwar in der Leber und noch reichlicher in der Milz.

γ) Tuberculinvergiftung.

Wie wir schon bei den Krankheiten erwähnt haben, findet bei der Tuberculose eine reichliche Eisenablagerung und zwar hauptsächlich in der Milz statt. Es kann jetzt die Frage aufgestellt werden, wodurch die Blutzersetzung und Eisenablagerung in den Organen bei der Tuberculose zu Stande kommt, ob die Blutzersetzung durch den Lebensprocess der Tuberkelbacillen selbst, oder durch das von ihnen erzeugte Gift hervorgerufen wird? Um diese Frage zu entscheiden, habe ich die Organe von einem Meerschweinchen und

Kaninchen, welchen ich das bacterienfreie alte Koch'sche Tuberculin unter aseptischen Cautelen in grosser Menge injicirte, auf Eisenablagerung untersucht. Die Koch'sche Mittheilung über das von ihm entdeckte Mittel gegen Tuberculose hat bekanntlich zu Anfang einen allgemeinen Enthusiasmus für dies Mittel hervorgerufen; doch trat nach einer Zeit eine starke Reaction ein, nachdem man sich überzeugt hatte, dass das Tuberculin, abgesehen von dem hohen Fieber, welches es hervorruft, beim Gebrauche nicht selten üble Folgen nach sich zieht. Man stellte darum genauere Untersuchungen über die Wirkung des Tuberculins auf gesunde Menschen und Thiere an und kam dabei zu dem Schlusse, dass das Tuberculin durchaus kein indifferentes Mittel ist, sondern schädliche Einwirkungen zur Folge haben kann und bei grossen Dosen unbedingt hat. Unter Anderen fand Peiper[91]) bei klinischen Untersuchungen über die Wirkung des alten Koch-schen Tuberculins auf gesunde Menschen, dass bei subcutaner Injection von 5 mg Tuberculin eine Temperatursteigerung auf 40° unter Frösteln oder sogar Schüttelfrost eintritt. Die Begleiterscheinungen waren dabei ähnliche, wie sie bei phthisischen Patienten während der Reaction beobachtet werden: Glieder- und Kopfschmerzen, Hitzegefühl, Schweisse, hin und wieder Athembeschwerden, Hustenreiz, Stiche in der Brust. Bei zwei Patientinnen, bei denen besonders hierauf geachtet worden war, war Milztumor nachweisbar. Auch Robert Koch[92]) selbst fand nachträglich, dass das Tuberculin bei gesunden Menschen eine Temperatursteigerung, Frösteln, Kopfweh, Pulsbeschleunigung und Arrhythmie des Pulses, zuweilen auch Erbrechen hervorruft.

Die experimentellen Untersuchungen über die Wirkung des Tuberculins auf gesunde Thiere zeigten, dass das Tuberculin ziemlich schwere anatomische Veränderungen hervorruft. So fand z. B. Geissler[93]) bei Kaninchen nach Tuberculininjection parenchymatöse (körnige) Degeneration des Lebergewebes, trübe Schwellung, körnige Degeneration des Herzmuskels und trübe Schwellung des Epithels der Harnkanälchen.

Aus dem Obenerwähnten ist zu ersehen, dass das alte (wie auch das neue) Tuberculin, welches ja keineswegs ein einheitlicher Stoff, sondern ein Gemisch ist, einen oder mehrere giftige Stoffe enthält, welche die genannten schädlichen Erscheinungen zu Stande bringen. Die in Tuberculin enthaltene einzig wirksame Substanz soll nach Prof. R. Koch ein „albumosenähnlicher" Stoff sein.

Zu meinen Versuchen brauchte ich das alte Koch'sche reine Tuberculin, welches von Dr. Libbertz aus Berlin bezogen wurde und vollständig aseptisch war. Ich injicirte einem Meerschweinchen subcutan und einem Kaninchen intravenös das Tuberculin unter aseptischen Cautelen und wandte dabei grosse Dosen (von 0,5—1,0) an, da die Thiere, wie Prof. Baumgarten und Dr. Gramatschikoff[94]) nachgewiesen haben, viel grössere Quantitäten als der Mensch vertragen können.

Einem Meerschweinchen von 320 g wurde am 8. XI. 1893, ½ ccm Koch-sches Tuberculin subcutan injicirt. Am 15. XI. ½ ccm, am 18. XI. ½ ccm und am 23. XI. 1 ccm subcutan injicirt.

Das Meerschweinchen bekam im Laufe von 16 Tagen im Ganzen 2½ ccm reines Tuberculin subcutan. Am 24. XI. wurde das Thier durch Verblutung getödtet, ohne dass es auffallend krank gewesen wäre.

Die sogleich ausgeführte Section ergab Folgendes: Beim Abziehen der Haut zeigte sich, dass am Rücken ziemlich ausgedehnte Blutaustritte subcutan vorhanden sind. Das ausgetretene Blut ist auffallend braun. Beim Eröffnen der Bauchhöhle zeigte sich, dass das Mesenterium und das grosse Netz mit braunen bis schwarzen Flecken bedeckt waren; dieselben waren Blutaustritte von Stecknadelkopfgrösse bis 1 cm im Durchmesser. Solche Flecken waren auch auf der Wandung des Darmes und des Uterus zu finden; auch die Oberfläche des Zwerchfelles, der Leber, Milz und Nieren war mit ähnlichen zahlreichen braunen Flecken bedeckt.

Bei näherer Untersuchung der einzelnen Organe auf ihren Eisengehalt fand sich Folgendes:

Leber. Bei Einwirkung von Schwefelammonium auf Leberstücke nahmen dieselben rasch eine dunkelgrüne Farbe an. Die mikrochemische Reaction mit Schwefelammonium und die mit Ferrocyankalium zeigten ebenfalls, dass die Leber eisenreich war. Das Eisen war dabei meistens an Leukocyten gebunden, welche sich in den erweiterten Capillaren befanden. Die Leberzellen selbst waren trübe und körnig degenerirt, enthielten aber kein Eisen.

Milz. Die makrochemische Reaction mit Schwefelammonium ergab eine grünschwarze Verfärbung der Milzstücke. Nach der mikrochemischen Reaction mit Schwefelammonium und Ferrocyankalium fand sich in den mikroskopischen Schnitten sehr viel Eisen, welches fast ausschliesslich an Leukocyten gebunden war, die letzteren waren dabei so mit Eisen überladen, dass sie ganz blauschwarz erschienen. Die ganze Milzpulpa war von solchen eisenhaltigen Leukocyten eingenommen. Die Malpighi'schen Körperchen und Trabekel waren eisenfrei.

Die anderen von mir untersuchten Organe, wie **Knochenmark, Lymphdrüsen, Darm** und **Nieren** enthielten nur Spuren von Eisen.

Im Allgemeinen war die Eisenablagerung in der Milz bedeutend reichlicher wie in der Leber und erinnerte sehr an die Eisenablagerung bei Tuberculose.

Einen ähnlichen Befund der Eisenablagerung erhielt ich auch in den Organen eines Kaninchens von 1100 g Gewicht nach einer einmaligen intravenösen Injection von 1,0 Tuberculin (10 ccm von einer 10%igen Tuberculinlösung) am 23. XI. 1893. Entblutung am 13. XII. 1893. Auch in diesem Falle war die Eisenablagerung in der Milz viel reichlicher als in der Leber und bot auch hinsichtlich des Sectionsbefundes dieselben Verhältnisse, wie beim Meerschweinchen.

Wir sehen also, dass das frühere Koch'sche Tuberculin schon binnen kurzer Zeit bei Anwendung grosser Dosen eine Eisenablagerung in den Organen hervorruft, ganz ähnlich, wie es bei der Tuberculose der Fall ist. **Hier wie dort kann als Ursache der Eisenablagerung nur eine enorme Blutzersetzung angenommen werden, die durch eines der bei der Tuberculose producirten und im Tuberculin enthaltenen Gifte bedingt ist.**

VII. Zusammenfassung der Ergebnisse.

Quincke hat das Wort Siderose nur im pathologischen Sinne gebraucht. Ich möchte den Begriff dieses Wortes dahin erweitern, dass es eine physiologische, eine pharmakologische und eine pathologische Siderose giebt. Als Träger des Eisens fungiren die mehr kernigen Leukocyten, nicht die Lymphocyten. Bei der

pathologischen Siderose stammt das den directen mikrochemischen Eisenreactionen zugängige abgelagerte Eisen stets aus zersetztem Blut. Bei der pharmakologischen kann es, falls Eisen eingeführt worden war, aus diesem direct stammen; falls kein Eisen eingeführt worden war, stammt es ebenfalls aus zersetztem Blutfarbstoff. Ob das bei der physiologischen Siderose in gewissen Organen nachweisbare Eisen zum Theil direct aus der Nahrung stammt, ist noch nicht erwiesen, aber nicht undenkbar. Ein anderer und wohl meist viel grösserer Theil stammt ebenfalls aus Hämoglobin. Bei nicht schwangeren, normalen, gutgenährten Menschen und Säugethieren kann sich physiologische Siderose namentlich in der Milz und im Knochenmarke finden.

In der Leber, wie auch in den Lymphdrüsen und Nieren normaler Thiere gelang es mir dagegen nicht, irgend eine Spur von freiem oder lockergebundenem Eisen mikrochemisch nachzuweisen. Während der Schwangerschaft wird normalerweise ein Theil des Eisens aus dem Hämoglobin des mütterlichen Blutes frei (Graviditätssiderose) und von Leukocyten aufgenommen, welch letztere in die Lymphgefässe des Uterus und der Placenta gelangen und auf solche Weise das Eisen von der Mutter zum Fötus übertragen. Weitere Mittheilungen darüber bringt eine Arbeit von Dr. Tirmann im nächsten Bändchen dieser Veröffentlichungen.

Das Ferratin des Handels ist keine feste Eisenverbindung und bewirkt nach subcutaner und intravenöser Injection keine andere Eisenablagerung in den Organen, als sie nach der Injection von Ferrum oxydatum saccharatum in den Arbeiten des Dorpater pharmakologischen Institutes schon längst beschrieben und abgebildet worden ist.

Bei vielen die Vitalität der Blutkörperchen schädigenden Krankheiten wird das Eisen in grosser Menge aus dem Hämoglobin des Blutes frei, und wenn nicht in allen Fällen, so doch in vielen höchst wahrscheinlich zuerst in der Leber abgelagert; nach kurzer Zeit aber wird dieses Eisen dann aus der Leber durch Leukocyten hauptsächlich in die Milz fortgeschafft; darum kann auch die Eisenablagerung bei Krankheiten ein Mal in der Leber, das andere Mal in der Milz prävaliren. Ob eine primäre Ablagerung des freigewordenen Eisens in der Milz vorkommt, kann ich nicht sicher behaupten.

Unter den Krankheitssiderosen sei wenigstens die Siderose der Tuberculösen hier nochmals hervorgehoben, da sie den meisten Aerzten unbekannt ist. Die Kenntniss derselben dürfte vielen Collegen in der Praxis die Augen darüber öffnen, wie unrichtig es ist, die Blutarmuth der Schwindsüchtigen mit den gewöhnlichen Eisenpräparaten der Pharmakopöe zu behandeln, da ja diese armen Kranken bereits einen Ueberschuss von solchem locker gebundenen Eisen im Körper haben. Will man ihnen überhaupt Eisen zuführen, so muss dies in festgebundener Form geschehen, wie z. B. als Hämogallol.

Die Tuberculose bildet den Uebergang der Krankheitssiderosen zu den pharmakologischen resp. zu den toxischen, denn bei der Tuberculose wird die Hämatolyse und die Siderose der Organe durch eins der von den Tuberkelbacillen producirten Gifte hervorgerufen. So kommt es, dass die Tuberculose-Siderose auch durch Einspritzen von Tuberculin hervorgerufen werden kann.

Zu den toxischen Siderosen gehört auch die durch Argyrie, durch Lupinose, durch Wurstvergiftung etc. hervorgerufene.

Nachtrag. Zum Schlusse der vorliegenden Arbeit halte ich für meine Pflicht darauf hinzuweisen, dass nach Beendigung meiner Untersuchungen, ja als dieselben bereits im Druck waren, mehrere Arbeiten erschienen sind, welche nicht mehr haben benutzt werden können. Ich möchte drei derselben hier noch kurz nennen, nämlich: „Experimentaluntersuchungen über das Ferratin“ von Filippo de Filippi[99]), dann: „Ueber den Eisengehalt verschiedener Organe bei anämischen Zuständen“ von A. Stühlen[100]) und endlich „Experimentelle Untersuchungen über die Ablagerung von eisenhaltigem Pigment in den Organen in Folge von Hämatolyse“ von Cesare Biondi[101]).

De Filippi fand eine sehr reichliche Eisenablagerung in den Organen nach Injectionen von Ferratin, wobei das Eisen frei im Gewebe oder Leukocyten gebunden vorhanden war. Dies stimmt zu meinen Untersuchungen.

A. Stühlen kam bei seinen Untersuchungen zum Schlusse, dass in den meisten Fällen von schweren Anämien, welche durch Krankheiten hervorgerufen werden, besonders aber bei der perniciösen Anämie eine reichliche Eisenablagerung in der Leber und Milz stattfindet. Auch dies deckt sich mit meinen Ergebnissen.

Cesare Biondi endlich hat durch Vergiftung verschiedener Thiere mit Toluylendiamin eine Blutzersetzung und eine ähnliche Eisenablagerung in den Organen hervorgerufen, wie ich bei Vergiftungen mit blutzersetzenden Giften erhalten habe. Nach meinen Untersuchungen ist dies selbstverständlich.

VIII. Literaturverzeichniss.

1. Mayer, A., De ratione, qua ferrum mutetur in corpore. Inaug.-Dissert. Dorpat 1850.
2. Wichert, E., Ueber den Uebergang von Metallsalzen in die Galle. Inaug.-Dissert. Dorpat 1860.
3. Socin, C., In welcher Form wird das Eisen resorbirt? Zeitschr. f. phys. Chemie von Hoppe-Seyler, Bd. **15**, Heft 2, 1891, p. 93.
4. Jacobj, a) Ueber Eisenausscheidung aus dem Thierkörper nach subcutaner und intravenöser Injection. Inaug.-Dissert. Strassburg 1887.
   b) Ueber das Schicksal der in das Blut gelangten Eisensalze. Arch. für exp. Pathol. und Pharm. Bd. **28**, 1891, p. 257.
5. Glaeveke, Ueber subcutane Eiseninjectionen. Arch. f. exp. Pathol. und Pharm. Bd. **17**, 1883, p. 466.
6. Kunkel, A., Zur Frage der Eisenresorption. Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. **50**, 1891, p. 21.
7. Zaleski, St., Zur Frage über die Ausscheidung des Eisens aus dem Thierkörper. Arch. f. exp. Pathol. und Pharm. Bd. **23**, 1887, p. 317.
8. Gottlieb, Ueber die Ausscheidungsverhältnisse des Eisens. Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. **15**, 1891, p. 371.
9. Kobert, R., a) Zur Pharmakologie des Mangans und Eisens. Arch. f. exp. Pathol. und Pharm. Bd. **16**, 1883, p. 378.

b) Ueber den jetzigen Stand der Eisenfrage. St. Petersburger med. Wochenschr. 1891, Nr. 9.
c) Ueber resorbirbare Eisenpräparate. Ibid. Nr. 49.
10. Bunge, G., a) Lehrbuch der physiol. u. pathol. Chemie, Leipzig 1894, p. 89.
b) Centralbl. für die ges. Therapie, Wien 1895, Heft 5, p. 314.
11. Kumberg, J., Ueber die Aufnahme und Ausscheidung des Eisens aus dem Organismus. Arb. des pharmakolog. Inst. zu Dorpat Bd. 7, 1891, p. 69.
12. Busch, Chr., Ueber die Resorbirbarkeit einiger organischen Eisenverbindungen. Ibid. p. 85.
13. Anselm, R., Ueber Eisenausscheidung durch die Galle. Ibid. Bd. 8, 1892, p. 51.
14. Samojloff, A., Beiträge zur Kenntniss des Verhaltens des Eisens im thierischen Organismus. Ibid. Bd. 9, 1893, p. 1.
15. Stender, E., Mikroskopische Untersuchungen über die Vertheilung des in grossen Dosen eingespritzten Eisens im Organismus. Ibid. Bd. 7, 1891, p. 100.
16. Lipski, A., Ueber die Ablagerung und Ausscheidung des Eisens aus dem thierischen Organismus. Ibid. Bd. 9, 1893, p. 62.
17. Nasse, H., Die eisenreichen Ablagerungen im thierischen Körper. Festschrift zur Erinnerung an Wilhelm Roser. Marburg 1889.
18. Wicklein, E., a) Experimenteller Beitrag zur Lehre vom Milzpigment. Inaug.-Dissert. Dorpat 1889.
b) Untersuchungen über den Pigmentgehalt der Milz bei verschiedenen physiol. u. pathol. Zuständen. Virchow's Archiv Bd. 124, 1891, p. 1.
19. Zaleski, St., Eisengehalt der Leber. Zeitschrift f. phys. Chemie Bd. 10, 1886, p. 453.
20. Schneider, R., Ueber Eisenresorption in thierischen Organen und Geweben. Abdruck aus den Abhandlungen d. königl. preuss. Acad. der Wissenschaften zu Berlin vom Jahre 1888, p. 41.
21. Quincke, Ueber perniciöse Anämie. Volkmann's Samml. klin. Vorträge Nr. 100, 1876.
22. Quincke, Weitere Beobachtungen über perniciöse Anämie. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 20, 1877, p. 1.
23. Quincke, Zur Pathologie des Blutes. Ibid. Bd. 25, 1880, p. 567 u. Bd. 27, 1880, p. 193.
24. Peters, G., a) Ueber Siderosis. Inaug.-Dissert. Kiel 1881.
b) Beobachtungen über Eisenablagerung in den Organen bei verschiedenen Krankheiten. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 32, 1883, p. 182.
25. Quincke, Zur Physiologie und Pathologie des Blutes. Ibid. Bd. 33, 1883, p. 22.
26. Nencki, M., Ueber das Parhämoglobin. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 20, 1886, p. 325—332.
27. Hoppe-Seyler, F., Ueber Blutfarbstoffe und ihre Zersetzungsproducte. Zeitschrift f. phys. Chemie Bd. 10, 1886, p. 334.
28. Kobert, R., a) Ueber ein neues Parhämoglobin. Separatabdruck aus den Sitzungsberichten der Dorpater Naturforscher-Gesellschaft 1891.
b) Lehrbuch der Intoxicationen, Stuttgart 1893, p. 70.
29. v. Bunge, K., Ueber Hydrastis canadensis. Arb. des pharmakolog. Inst. zu Dorpat Bd. 11—12, 1895.
30. Teichmann, Zeitschr. f. ration. Med. (N. F.) Bd. 3, 1852, p. 375 u. Bd. 8, 1857, p. 141.
31. Hoppe-Seyler, F., a) Medic.-chem. Untersuchungen Heft 4, 1871, p. 528.
b) Handbuch der phys.-chem. Analysen 1893, p. 219.
32. Nencki und Sieber, Die Darstellung und Zusammensetzung der Häminkrystalle und des Hämatins.
a) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 18, 1884, p. 401.
b) Ber. der deutsch. chem. Gesellschaft Bd. 17, 1884, p. 2267.
c) Ibid. Bd. 18, 1885, p. 392.
33. Hoppe-Seyler, F., Beiträge zur Kenntniss der Eigenschaften der Blutfarbstoffe. Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 13, 1889, p. 495.
34. Hoppe-Seyler, F., Medic.-chem. Untersuchungen Heft 4, 1871, p. 533 u. 540.
35. Nencki, Zur Kenntniss des Hämatoporphyrins und des Bilirubins. Monatshefte für Chemie Bd. 10, 1889, p. 568.
36. Nencki und Sieber, a) Ueber das Hämatoporphyrin. Ibid. Bd. 9, 1888, p. 115.
b) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 24, 1888, p. 430.

37. Virchow, Die patholog. Pigmente. Virchow's Archiv Bd. **1**, 1847, p. 379.
38. Zaleski, St., Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. **10**, 1886, p. 494.
39. Pio Marfori, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. **29**, 1891, p. 212.
40. Schmiedeberg, O., Ueber das Ferratin und seine diätetische und therapeutische Anwendung. Centralblatt f. klin. Med. Nr. 45, 1893, und Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. **33**, 1894, p. 102.
41. Bunge, G., Ueber die Assimilation des Eisens. Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. **9**, 1885, p. 56.
42. Damaskin, N., Zur Bestimmung des Eisengehaltes des normalen und pathologischen Menschenharnes. Arb. des pharmakol. Inst. zu Dorpat Bd. **7**, 1891, p. 66.
43. Latschenberger, J., Die Bildung des Gallenfarbstoffes aus dem Blutfarbstoff. Wiener Monatshefte f. Chemie Bd. **9**, 1888, p. 52.
44. Neumann, E., Beiträge zur Kenntniss der patholog. Pigmente. Virchow's Arch. Bd. **111**, 1888, p. 25.
45. Stadelmann, a) Das Tholuylendiamin und seine Wirkung auf den Thierkörper. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. **14**, 1881, p. 253.
    b) Zur Kenntniss der Gallenfarbstoffbildung. Ibid. Bd. **15**, 1882, p. 337.
    c) Die Arsenwasserstoffvergiftung. Ibid. Bd. **16**, 1883, p. 118 u. 221.
    d) Ueber den Icterus bei den acuten Phosphorvergiftungen. Ibid. Bd. **24**, 1888, p. 270.
46. Gorodecki, H., Ueber den Einfluss des experimentell in den Körper eingeführten Hämoglobins auf Secretion und Zusammensetzung der Galle. Inaug.-Dissert. Dorpat 1889.
47. Kunkel, Ueber das Vorkommen von Eisen nach Blutextravasation. Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. **5**, 1881, p. 40.
48. Minkowski und Naunyn, Ueber den Icterus durch Polycholie und die Vorgänge in der Leber bei demselben. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. **21**, 1886, p. 1.
49. Engel und Kiener, Comptes rendues de l'Académie des sciences. Tome **105**, 1887, p. 465.
50. Mohrberg, C., Ueber Cephalanthin. Arb. des pharmakol. Inst. zu Dorpat Bd. 8, 1892, p. 20.
51. Mott, Observations upon pathology of pernicious anaemia, based upon a study of three cases. Practitioner Tome **45**, 1890, p. 81. Ref. in Schmidt's Jahrbücher der ges. Med. Bd. **229**, 1891, p. 284.
52. Hunter, W., a) The Lancet II, 1888, pp. 555, 608, 654.
    b) Lectures on the physiology of blood destruction. The Lancet Nov. et Dec. 1892.
53. Vogel, J., Pathologische Anatomie 1845, p. 163, cf. Grohe und Zaleski (l. c. p. 479).
54. Grohe, Zur Geschichte der Melanämie. Virchow's Archiv Bd. **20**, 1861, p. 306.
55. Perls, Nachweis von Eisenoxyd in gewissen Pigmenten. Ibid. Bd. **39**, 1867, p. 42 und Journ. f. prakt. Chemie Bd. **105**, 1868, p. 281.
56. Kulenkampf, Ueber den Nachweis von Eisen in verschiedenen Pigmenten. Inaug.-Dissert. Würzburg 1868.
57. Waldeyer, Bacteriencolonien mit Pseudomelanose in der Leber. Virchow's Archiv Bd. **43**, 1868, p. 533.
58. Langhans, Beobachtungen über Resorption der Extravasate und Pigmentbildung in denselben. Ibid. Bd. **49**, 1870, p. 78.
59. Plósz, Pigment der malarischen Pigmentleber und Milz. Medic.-chem. Untersuchungen Heft 4, cf. Maly's Jahrb. 1871, p. 214.
60. Rosenstein, Ein Fall von perniciöser Anämie. Berliner klin. Wochenschr. 1877, p. 113.
61. Hecht, Ueber das Vorkommen von Eisenoxydhydrat nach stattgehabten Extravasationen. Inaug.-Dissert. Würzburg 1880.
62. Hindenlang, Pigmentinfiltration von Lymphdrüsen, Leber und anderen Organen in einem Fall von Morb. mac. Werlhofii. Virchow's Archiv Bd. **79**, 1880, p. 492.
63. Stahel, Der Eisengehalt der Leber und Milz nach verschiedenen Krankheiten. Ibid. Bd. **85**, 1881, p. 26.
64. Zaleski, St., a) Das Eisen der Organe bei Morb. mac. Werlhofii. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. **23**, 1887, p. 77.

b) Ibid. l. c. Bd. 7, p. 329.
c) Die Vereinfachung von makro- und mikrochemischen Eisenreactionen. Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 14, 1890, p. 274.
65. Schneider, a) Neue histologische Untersuchungen über die Eisenaufnahme in den Körper des Proteus. Sitzungsbericht der Berl. Acad. 1890, II. Halbb., p. 887.
b) Verbreitung und Bedeutung des Eisens im animalischen Organismus. Du Bois-Reymond's Arch. f. Anatom. u. Physiol. Anat. Abtheilung 1890, p. 173.
66. Preyer, Eulenburg's Realencyklopädie der Medicin. Dritte Aufl. Bd. 6, 1895, p. 603.
67. Krüger, Fr., a) Ueber Eisengehalt der Leber- und Milzzellen in verschiedenem Lebensalter. Zeitschr. f. Biologie Bd. 27, 1891.
b) Unter Leitung von Krüger:
α) Meyer, C., Ueber Eisengehalt der Leberzellen des Rinderfötus, Kalbes und erwachsenen Rindes. Dissert. Dorpat 1890.
β) Pernoù, M., Ueber den Eisengehalt der Milzzellen des Rinderfötus, Kalbes und erwachsenen Rindes. Dissert. Dorpat 1890.
68. Bunge, G., a) Ueber die Aufnahme des Eisens in den Organismus des Säuglings. Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 17, 1892, pp. 63 u. 64.
b) Lehrbuch der physiol. u. pathol. Chemie, Leipzig 1894, p. 100.
69. Kobert, R., Sitzungsbericht der Dorpater Naturforscher-Gesellschaft Bd. 9, 1891, p. 535.
70. Tufanow, N., Ueber Cyclamin. Arb. des pharmakol. Inst. zu Dorpat Bd. 1, 1888.
71. Huet, M., Recherches sur l'argyrie. Journal de l'Anatomie et de la Physiologie, 9. année, Paris 1873, p. 408—434.
72. Krysiński, St., Ueber den heutigen Stand der Argyriefrage. Inaug.-Dissert. Dorpat 1886.
73. Samojloff, A., Ein Beitrag zur Pharmakologie des Silbers. Arb. des pharmakol. Inst. zu Dorpat Bd. 9, 1893.
74. Gerschun, M., Weitere Studien über Argyrie. Ibid. Bd. 10, 1894, p. 154.
75. Kobert, R., Ueber Argyrie im Vergleich zur Siderose. Vortrag, gehalten mit zahlreichen Demonstrationen in der Naturforscher-Gesellschaft zu Dorpat im März 1893. Sonderabdruck aus dem Arch. f. Dermatologie u. Syphilis. Wien. Bd. 25, 1893.
76. Eckmann, L., Mikroskopische Beiträge zur Quecksilbervergiftung. Arb. des pharmakol. Inst. zu Dorpat Bd. 18, p. 127.
77. Jutt, J., Chemische Studien über die Verbindungen des Blutfarbstoffes mit Schwermetallen. Inaug.-Dissert. Jurjew 1894.
78. Akel, Ueber die titrimetrische Bestimmung des Blutfarbstoffes. Preisarbeit für 1895. Wird in diesen Veröffentlichungen erscheinen.
79. Schneidemühl, G., Lupinenkrankheit der Schafe. Vorträge f. Thierärzte, VI. Serie, Heft 4, Leipzig 1883, p. 115.
80. Roloff, Arch. f. wiss. u. prakt. Thierheilk. Bd. 9, Heft 1 u. 2, 1883.
81. Lemke, XIII. Jahresbericht der königl. Thierarzneischule zu Hannover 1879/1880, p. 94. Citirt nach Schneidemühl.
82. Arnold, XV. Jahresbericht der königl. Thierarzneischule zu Hannover 1882/1883, p. 108.
83. Schütz, Arch. f. wiss. u. prakt. Thierheilk. Bd. 9, Heft 1 u. 2, 1883.
84. Eichhorn, Landwirthschaftliche Versuchsstationen Bd. 9, 1867, p. 272.
85. Siewert, Ibid. Bd. 12, 1869, p. 306.
86. Beyer, Ibid. Bd. 10, 1868. Citirt nach Schneidemühl.
87. Schulz, Landw. Jahresbücher 1879, p. 37. Citirt nach Schneidemühl.
88. Liebscher, G., Bericht aus dem physiol. Labor. u. d. Versuchsanstalt d. landw. Inst. zu Halle, Heft 2, 1880, p. 53. Ref. von Prof. Kobert in Deutsch. Zeitschr. f. Thiermed. u. vergl. Pathol. Leipzig. Bd. 7, 1882, p. 224.
89. Kühn, J., Zur Erhaltung des Culturwerthes der Lupine. Vorläufige Mittheilung, abgedruckt in Blätter für Belehrung und Unterhaltung, Jahrg. 1881, Nr. 9. Halle, Verlag von Hendel. Ref. von Prof. Kobert. Ibid. p. 239.
90. Kobert, R., Lehrbuch der Intoxicationen, Stuttgart 1893, p. 432.
91. Peiper, Ueber die Wirkung des Koch'schen Mittels auf gesunde und nicht tuberculöse Individuen. Deutsch. med. Wochenschr. 1891, p. 160.

92. Koch, R., Weitere Mittheilungen über das Tuberculin. Ibid. p. 1189.
93. Geissler, Th., Ueber die Wirkung des Koch'schen Tuberculins auf gesunde Thiere (Kaninchen). Virchow's Arch. Bd. 125, 1891, p. 601.
94. Baumgarten und Grammatschikoff, Berliner klin. Wochenschr. 1891, Nr. 19.
95. Langgaard, Sitzungsbericht der Hufeland'schen Gesellschaft vom 22. Februar 1894.
96. Kobert, R., Ueber das Eisen in diätetischer Hinsicht. Sonderabdruck aus der Deutsch. med. Wochenschr. 1894, Nr. 28 u. 29. Leipzig.
97. J. de Groot, Nederland. Tijdschr. Pharm. 1895, p. 161. Referat im Chem. Centralblatt 1895, II, p. 242.
98. Battistini, Wiener med. Presse 1895, p. 1842.
99. Fil. de Filippi, Experimentaluntersuchungen über das Ferratin von Marfori-Schmiedeberg. Separatabdruck aus Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie, herausgeg. von Prof. Dr. E. Ziegler, Bd. 16, Jena 1894, p. 462.
100. Stühlen, A., Ueber den Eisengehalt verschiedener Organe bei anämischen Zuständen. Separatabdruck aus dem Deutsch. Arch. f. klin. Medicin 1894, Bd. 54, p. 248.
101. Biondi, Cesare, Experimentelle Untersuchungen über die Ablagerung von eisenhaltigem Pigment in den Organen in Folge von Hämatolyse. Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie von Prof. Dr. E. Ziegler, Bd. 18, Heft 1, 1895, p. 174.
102. Moroni, A., Siderosis hepatica. Archivi per la scienze mediche Vol. 17, Nr. 16, 1894. Referat von Colosanti in Maly's Jahresbericht über die Fortschritte der Thierchemie, Wiesbaden 1895, Bd. 24, p. 375.
103. Jacob, Histologische und experimentelle Untersuchungen über Siderosis. Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie von Prof. Dr. E. Ziegler. Referat von Markwald im Centralblatt für innere Medicin 1896, Nr. 8, p. 206.
104. Ribbert, Ueber mehrkernige Leukocyten und Lymphocyten. Virchow's Arch. Bd. 150, 1897, p. 391.
105. Kretz, Ueber Hämosiderinpigmentirung der Leber und Lebercirrhose. Wien 1896.

Tafelerklärung.

Fig. 1. Milz eines an tuberculösem Pyopneumothorax verstorbenen Menschen. Siehe oben p. 145. Oc. 4, Object D von Zeiss. Mikrochemische Reaction mit Ferrocyankalium und Salzsäure. Das Eisen ist meist an mehrkernige Leukocyten gebunden, welche sich in der Milzpulpa befinden und an mehreren Stellen sich zusammengehäuft haben und dabei tiefblaue Schollen bilden. Die Malpighi'schen Körperchen und die Trabekel sind eisenfrei.

Fig. 2. Milz eines mit Phallin vergifteten Kaninchens. Siehe oben p. 154. Vergrösserung 1 : 100. Reaction wie in Fig. 1. Bei stärkerer Vergrösserung sieht man auch hier, dass das Eisen leukocytär gebunden ist. Die Malpighi'schen Körperchen und die Trabekel sind auch hier frei.

Fig. 3. Leber eines an Nephritis parenchymatosa acuta et Stenosis Aortae gestorbenen Menschen. Siehe oben p. 149. Oc. 4, Object A. Man sieht bei dieser schwachen Vergrösserung das Eisen in Form sehr feiner blauer Punkte, welche sich bei stärkerer Vergrösserung als Leukocyten herausstellen. Das Bild zeigt die Vertheilung derselben.

Fig. 4. Leber eines an perniciöser Anämie verstorbenen Menschen bei schwacher Vergrösserung. Siehe oben p. 141. Die Leberzellen sind mit blauen Punkten wie besät.

Fig. 5. Rattenuterushorn. Siehe oben die ausführliche Besprechung der Figur auf p. 136.

V.

Ueber Mikroorganismen, welche sich morphologisch und tinctoriell wie der Tuberkelbacillus verhalten.

Von

Dr. Alfred Moëller,

Vorstand des bacteriologischen Laboratoriums der Dr. Brehmer'schen Heilanstalt für Lungenkranke.

Mit 5 farbigen Figuren im Text.

Aus meinen noch im Gang befindlichen Arbeiten über Tuberculose möchte ich hier kurz eine vorläufige Mittheilung machen.

Von der Meinung ausgehend, dass der im thierischen Organismus so sehr verbreitete Tuberkelbacillus oder doch seine Keime (Sporen) bei dem Vorherrschen der Pflanzenwelt gegenüber der Thierwelt sicherlich auch bei Pflanzen zu finden seien, habe ich mich lange mit diesbezüglichen Untersuchungen befasst. Dass der Bacillus auf Pflanzen lebensfähig ist, zeigt sein sehr schnelles und üppiges Wachsthum auf Kartoffelbrühe, die mit Glycerin versetzt ist.

Nach vielen negativen Resultaten gelang es mir endlich in der That, Pflanzen zu finden, auf denen ein Mikroorganismus lebt, der sich morphologisch und tinctoriell wie der Tuberkelbacillus verhält.

Stellt man z. B. das in der Landwirthschaft (hierorts meist als Pferdefutter und nur bei Futtermangel auch bei anderen Pflanzenfressern als Futter benutzte) sogen. Timotheegras mit sterilem Wasser in mit Gummikappe versehenen Reagensglas 14 Tage bei 37° in den Brütschrank (oft genügen schon 8 Tage), so wird man in vielen Röhrchen bei Anfertigung von mikroskopischen Präparaten bei Tuberkelbacillenfärbung Mikroorganismen beobachten, die säurefest sind und sich morphologisch wie Tuberkelbacillen verhalten. Wenigstens bei hiergewachsenem Timotheegras war dies immer der Fall.

Ob diese Bacillen echte Tuberkelbacillen oder nur nahe Verwandte derselben sind, darüber bin ich mit meinen Versuchen noch nicht zum Abschluss gekommen, ebenso wie über nachfolgenden interessanten Bacillenbefund bei Hausthieren, nämlich bei Kühen, Mauleseln, Pferden, Ziegen und Schweinen.

Ich fand im November 1897 im Misthaufen eines Kuhstallhofes, der längere Zeit gelegen hatte, einen Mikroorganismus, der nach der Ziehl-Neelsen'schen Methode die Tuberkelbacillenfärbung ergab. Es sind schlanke, 1—4 μ lange, etwa 0,2—0,4 μ dicke Stäbchen; sie zeigen häufig eine leichte Krümmung. Manchmal

treten sie zu zweien oder auch dreigliederigen Fäden auf; öfters auch in Häufchenbildung; auch begegnet man hin und wieder zwei zusammenhängenden Stäbchen, die meist einen stumpfen Winkel bilden. Zuweilen enthält der Bacillus (wie der Bac. tub. Koch) tiefer gefärbte Körner, deren Durchmesser oft den des Bacteriums übertrifft. Wie der Tuberkelbacillus zeigt auch unser Bacillus hin und wieder lange Faden-

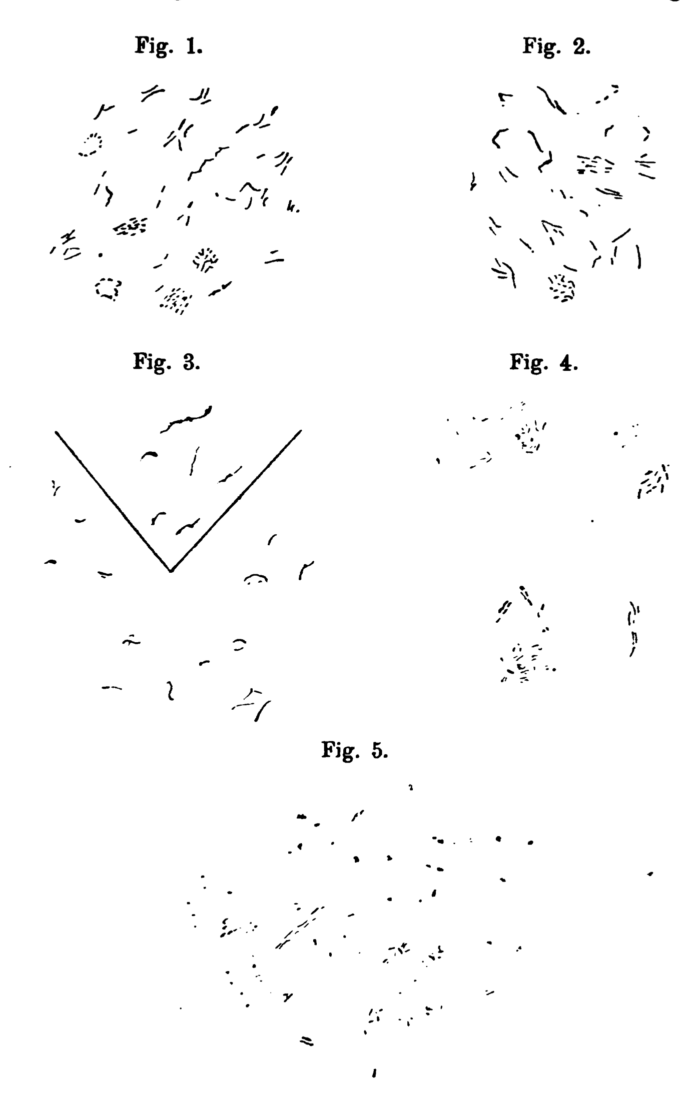


Fig. 1. Fig. 2. Fig. 3. Fig. 4. Fig. 5.

form mit kolbenförmigen Anschwellungen an einem oder an beiden Enden. Verzweigungen habe ich bisher nicht beobachtet.

Ich fand den Mikroorganismus darauf in den frischen Darmentleerungen bei zahlreichen Kühen, welche durch die Tuberculinprobe als nicht tuberculös erwiesen waren, sowohl hierorts als auch in von auswärts mir zugesandten Proben.

Gewöhnlich ist derselbe nur spärlich in den Darmentleerungen und im Miste enthalten; stellt man aber eine Probe davon (im sterilisirten Reagensglase mit Gummikappe) oder den ausgepressten Saft davon etwa 10 Tage lang bei 37° in den Brutschrank, so findet eine enorme Vermehrung desselben statt. — Auch bei gewöhnlicher Zimmertemperatur etwa 14 Tage lang gehalten, ergeben die Proben eine Vermehrung dieser Mikroorganismen, unter denen alsdann besonders längere Formen sich zahlreich vorfinden.

Auch in den Darmentleerungen von Pferden, Ziegen, Schweinen und namentlich Mauleseln fand sich der Bacillus vor; und zwar reichlich und in Häufchenbildung, wenn der Koth, wie oben angegeben, warm gestellt wurde.

Auf Tuberkelbacillennährböden findet ebenfalls ein Wachsthum desselben statt; man sieht hier oft gekörnte und lange Formen.

Bacillenhaltiges Material in sterilisirte sowohl wie in nicht sterilisirte Milch geimpft und 14 Tage lang (bei 37° gehalten) beobachtet, ergab ein negatives Resultat; es hatte kein Wachsthum des Mikroorganismus stattgefunden und die eingeimpften Bacillen waren nicht mehr nachweisbar. Ich machte diesen Versuch, um zu beobachten, ob die Rabinowitsch'schen tuberkelähnlichen Bacillen mit unseren identisch seien; doch hiernach ist die Milch kein Nährboden für unser Bacterium.

Weitere Mittheilungen über diesen Mikroorganismus (Wachsthum, Thierversuche etc.) behalte ich mir für demnächst vor.

Von Interesse ist folgende Beobachtung, die ich unter mehreren Versuchen, jetzt zweimal gemacht habe. Ich fand ein üppiges Wachsthum des echten Tuberkelbacillus in dem mit menschlichem phthisischem Sputum (nach Kitasato in sterilem Wasser öfters gewaschen) geimpften Mistextract, das ich filtrirt, sterilisirt und schwach alkalisch gemacht hatte.

Umstehende Figuren sind entworfen von (einem Nichtmediciner) Herrn Ingenieur Esser, welcher Tuberkelbacillen nicht kennt. Die beiden oberen Bilder (Fig. 1 u. 2) sind Gesichtsfelder aus mikroskopischen Präparaten (nach Ziehl-Neelsen) von Kuhmistextract.

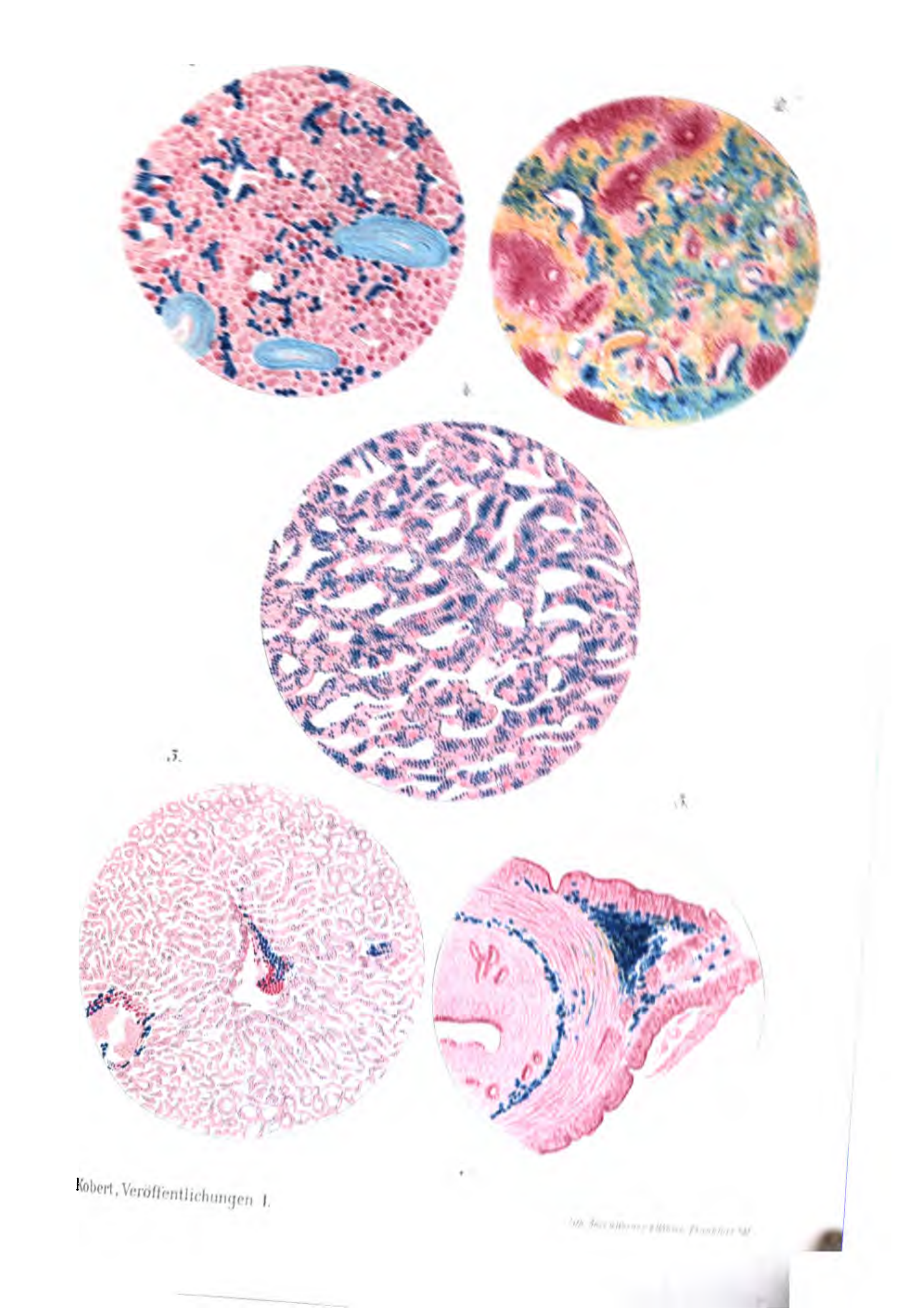
Das dritte Bild zeigt die Bacillen, wie sie auf Glycerin-Agar wachsen. (In dem Kreisausschnitt sind besondere Wuchsformen des Bacillus dargestellt.)

Das vierte Bild zeigt die Bacillen, die ich (nach Ziehl-Neelsen gefärbt) in dem Extract von Timotheusgras (Phleum pratense) vorfand, nachdem das damit versehene Reagensglas 14 Tage bei 37° im Brütschrank gestanden hatte.

Das fünfte Bild stellt die im Mistextract (filtrirt, sterilisirt und schwach alkalisch gemacht) gewachsenen Tuberkelbacillen dar (aus menschlichem Sputum).

Benutzt wurde ein Hartnack'sches Mikroskop (Oelimmersion und Ocular IV).

Originalpräparate wurden z. B. an Herrn Geheimrath Koch und Geheimrath Flügge eingesandt.



Kobert, Veröffentlichungen I.

Druck der Union Deutsche Verlagsgesellschaft in Stuttgart

